# Behandlungsmöglichkeiten von Sklerodermien (1950 — 1973)

## Auswertung der therapeutischen Ergebnisse in der dermatologischen Klinik München

Ismail El-Himoud

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0009

Aus der dermatologischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Otto Braun-Falco

# BAHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN VON SKLERODERMIEN

( 1950 - 1973 )

Auswertung der therapeutischen Ergebnisse in der dermatologischen Klinik München

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Ismail El-Himoud
aus
Eltineh

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. B. R. Balda |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. O. Braun-Falco |
| Dekan: | Prof. Dr. Spann |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 26. Mai 1981 |

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Prof. Dr. med. B. R. Balda danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, besonders herzlich aber für seine unermüdliche Hilfe.

Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 2. 1. | Aufbau und Biosynthese des dermalen Bindegewebes | 1 |
| 2. 2. | Störungen der Biosynthese des Bindegewebes bei Sklerodermien | 6 |
| 2. 3. | Ätiopathogenese der Sklerodermien | 6 |
| 3. | Klinische Bilder der Sklerodermie | 7 |
| 4. | Therapeutische Ansatzpunkte bei Sklerodermien | 14 |
| 5. | Fragestellung und Untersuchungsgut | 14 |
| 6. | Ergebnisse | 15 |
| 7. | Besprechung | 27 |
| 8. | Zusammenfassung | 37 |
| 9. | Literatur | 42 |

## 1. Einleitung

Die bereits von Hippokrates, Plinius und Galen (zitiert nach 100, 179) erwähnte Krankheit mit fortschreitender Verdickung und Verhärtung der Haut und Unterhaut wurde von Gintrac 1847 mit dem Namen "Sklerodermie" belegt (100). Ihr liegen, wie wir heute wissen, im Detail noch nicht vollständig bekannte Bindegewebssynthesestörungen zugrunde, die neben der Haut auch viszerale Organe erfassen können. Entsprechend unterschiedlich sind auch die klinischen Bilder und Verlaufsformen, die als Sklerodermien zusammengefaßt wurden.

## 2. 1. Aufbau und Biosynthese des dermalen Bindegewebes

Bindegewebe entstammt dem Mesenchym und zeichnet sich durch zahlreiche morphologische Erscheinungsformen aus (Knochen, Knorpel, Kornea, blutgefäßführendes und interstitielles Bindegewebe, Sehnen, Hautkollagen). Es besteht aus zellulären Anteilen (Fibroblasten, Fibrozyten, Makrophagen, Mastzellen) und fibrillären Elementen (Kollagen, Elastin, retikulärer Fasern) sowie der sog. Grundsubstanz (21, 72). Gemeinsame Produktionsstätte aller Bindegewebsbestandteile sind die Fibroblasten. Sie nehmen periphere Impulse auf, speichern sie, setzen autonome Regulationsmechanismen in Tätigkeit und beantworten somit z. B. periphere Veränderungen situationsgerecht mit einer Steigerung der Biosyntheserate und Sekretion bindegewebiger Interzellularsubstanz (Kollagen, Elastin, Glykosaminoglykane) (68).

2. 1. 1. Glykosaminoglykane (GAG)

Der Gehalt an hochmolekularen Polysaccharid-Proteinkomplexen soll in der menschlichen Haut weniger als 1 % Feuchtgewicht betragen (75). Darüberhinaus sind hier verschiedene Typen von Polysacchariden anzutreffen (42, 75, 93, 96, 165). Mehr als die Hälfte der GAG entfallen auf Dermatansulfat, etwa ein Drittel auf Hyaluronsäure und kleinere Anteile auf Chondroitin-4- und 6-sulfat (Tab. 1) (96). Alle Sulfopolysaccharidketten dieser GAG sind kovalent über besondere Polysaccharidbindungsregionen an differente Polypeptidketten (Akzeptorproteine) gebunden. Diese Tatsache hat zur Bezeichnung Proteoglykane (PG) geführt. Auch für die Hyaluronsäure wird ein solches Akzeptorprotein diskutiert.

Die GAG bilden ein lockeres dreidimensionales Maschenwerk. Ihr Vernetzungsgrad, ihre Konzentration und Verteilung bestimmen offensichtlich weitgehend den normalen Funktionszustand der Haut, ferner die Bildung kollagener Fibrillen (sog. Matrizenfunktion) (96, 102, 165, 175, 179).

Bei der Biosynthese der GAG lassen sich vier wesentliche Syntheseschritte unterscheiden, nämlich (1) die Bildung der Polypeptidketten (Akzeptorproteine), (2) die Erstellung der Bindungsregionen aus aktivierten Monosacchariden, die mittels spezifischer Transferasen an bestimmte Aminosäuren der Akzeptorproteine überführt werden, (3) die Biosynthese der Polysaccharidketten aus aktivierten Aminozuckern und Hexuronsäure mit Hilfe einer spezifischen Polymerase und (4) die Sulfatierung der Polysaccharidketten mittels spezifischer Sulfo-Transferasen, die aktiviertes Sulfat auf Aminozucker oder Hexuronsäure übertragen.

Tab. 1

Saure Mucopolysaccharide des menschlichen Bindegewebes, modifiziert nach (96)

| | |
|---|---|
| Chitin | 2-acetamido-2-deoxi-D-glucose |
| Hyaluronsäure | D-glucuronsäure, 2-acetamido-2-deoxi-D-glucose |
| Chondroitin | D-glucuronsäure, 2-acetamido-2-deoxi-D-galactose |
| Chondroitinsulfat A (Chondroitin-4-sulfat) | D-glucuronsäure, 2-acetamido-2-deoxi-4-O-sulfo-D-galactose |
| Chondroitinsulfat B (Dermatansulfat) | L-iduronsäure, 2-acetamido-2-deoxi-4-O-sulfo-D-galactose |
| Chondroitinsulfat C (Chondroitin-6-sulfat) | D-glucuronsäure, 2-acetamido-2-deoxi-6-O-sulfo-D-galactose |
| Heparin | D-glucuronsäure, 2-deoxi-2-sulfoamino-D-glucose |
| Keratosulfat (Keratansulfat) | D-galactose, 2-acetamido-2-deoxi-6-O-sulfo-D-glucose |
| Heparitinsulfat (Heparansulfat) | D-glucuronsäure, 2-deoxi-2-sulfoamino-D-glucose, 2-acetamido-2-deoxi-D-glucose |
| Teichuronsäure (Teichan) | D-glucuronsäure, 2-acetamido-2-deoxi-D-galactose |
| Blutgruppensubstanzen | L-fucose, D-galactose, 2-acetamido-deoxi-D-glucose, 2-acetamido-2-deoxi-D-galactose |

2. 1. 2. Kollagen

Kollagen ist der Hauptbestandteil des Bindegewebes. Die Kollagenfasern, die von einem feinen Netzwerk elastischer Fasern durchzogen werden, bestehen aus einer Tripelhelix mit einer Ganghöhe von 28 Å, zusammengesetzt aus drei Polypeptidsträngen, zwei Alpha-1 und einer Alpha-2 genannten Kette. Einzelne Kollagen-

moleküle gehen eine lockere Bindung mit Proteoglykanen ein, was zu einer netzartigen Überstruktur des Bindegewebes führt, wie sie auch in Basalmembranen vorliegt (49, 68, 70, 83, 92, 103, 105, 107, 108, 115). Entscheidend für die funktionelle Stabilität des Kollagens sind intra- und intermolekulare Quervernetzungen, die gewissermaßen die Porengröße der Membranen bestimmen. Es kann in drei verschiedene Fraktionen unterteilt werden, die als (1) neutralsalzlöslicher Pool (Protokollagen), (2) säurelöslicher Pool (Kollagenmoleküle mit intramolekularer Bindung) und (3) unlöslicher Kollagenpool (durch intermolekulare kovalente Bindungen gebildet, und zwar end-to-end, head-to-tail und/oder side-to-side) bezeichnet wurden (103).

Die intrazelluläre fibroblastozytäre Kollagenbiosynthese unterliegt denselben Kontrollmechanismen wie jede andere Proteinsynthese auch. Das Enzym Protokollagen-Prolin-hidroxilase (PPH) ist wahrscheinlich nicht nur für den entscheidenden Schritt der Hidroxilierung der Kollagenmoleküle verantwortlich, sondern auch für die Kollagenausschleusung in den extrazellulären Raum und die Glykolysierung. Danach findet eine "Bindegewebsreifung" und "funktionelle Auffaserung" statt. Gemeint sind Ausbildung von Quervernetzungen der Moleküle zu Fibrillen, mechanische Verfestigung der Fibrillen und Interaktion von Kollagenfibrillen mit anderen Komponenten des Bindegewebes (103).

2. 1. 3. Kollagenpolymorphismus

In der letzten Zeit konnte sowohl biochemisch als auch elektronenmikroskopisch gezeigt werden, daß es vier verschiedene Kollagentypen gibt (164).

Sie haben im Gewebe unterschiedliche Aufgaben. Typ-I- und Typ-III-Kollagen finden sich oft miteinander vergesellschaftet im ganzen Organismus verteilt. Dagegen ist das Vorkommen des Typ-II-Kollagens auf Knorpelgewebe beschränkt. Knochen und Sehnen bestehen zu mehr als 95 % aus Typ-I-Kollagen. Haut enthält im Str. papillare des Erwachsenen neben 85 % Typ-I- etwa 10 - 15 % Typ-III-Kollagen. Typ-I-, Typ-II- und Typ-III-Moleküle haben eine typische stäbchenförmige Gestalt mit der Länge von 2900 Å und einen Durchmesser von 14 Å. Der entscheidende Unterschied besteht in der Kettenzusammensetzung der Moleküle. Während das Typ-I-Molekül aus zwei verschiedenen Ketten aufgebaut ist, bestehen die Typ-II-, Typ-III- und wahrscheinlich auch Typ-IV-Moleküle aus drei identischen Ketten. Unterschiede bestehen auch in der Aminosäurensequenz der Ketten und in der Querstreifungs- und Ladungsmusterung. Charakteristisch für Typ-III und Typ-IV ist der hohe Hidroxiprolingehalt und die Gegenwart der Aminosäure Cystein, die bei den anderen Typen nicht vorkommt (164).

### 2. 1. 4. Elastin

Elastin ist eine weitere Faserstruktur des Bindegewebes. Seine Bildung in den Fibroblasten wird von den GAG beeinflußt. Beide wirken zusammen auf die Reifung und Quervernetzung des Kollagens ein. Die Wechselbeziehung des Elastins zu neutralen und sauren Polysaccharidproteinverbindungen im Hautbindegewebe sind noch nicht ausreichend analysiert. Die komplizierten Regulationsvorgänge können von verschiedenen Faktoren, wie Infektionen, Toxine, Sauerstoffmangel, Fremdeiweiß, Hormone, störend beeinflußt werden (83, 115, 122).

## 2. 2. Störungen der Biosynthese des Bindegewebes bei Sklerodermien

In der Haut von Sklerodermiepatienten sind die Einbauraten bzw. die Zahl der Proteoglykane und Proteine synthetisierenden Zellen auf das 3 - 20fache gesteigert (102, 103, 115, 188). Dies läßt sich durch den Nachweis einer verstärkten Ablagerung saurer und sulfatierter GAG in der erkrankten Haut gut untermauern.

Auch wird eine Veränderung des Typ-I- zu Typ-III-Verhältnisses in der Haut von Sklerodermiepatienten gefunden. Im Vergleich zu normaler Haut ist der Anteil des Typ-III-Kollagens weitgehend zurückgedrängt (164).

## 2. 3. Ätiopathogenese der Sklerodermien

Die Ursache der Sklerodermien ist unbekannt. Von manchen Autoren werden Chromosomenanomalien für diese Veränderungen verantwortlich gemacht (24, 33, 184). So fanden Burge, Perry und Stickler (24) bei 33 % von allerdings 10 Patienten abnorme Chromosomen. Angeschuldigt werden ferner bakterielle und virale Infekte (13, 37, 82, 100). Auch bei der Auswertung der dieser Studie zugrunde liegenden Krankengeschichten zeigte sich, daß häufig Infektionskrankheiten der Manifestation einer Sklerodermie vorausgehen. Sie sind tabellarisch in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2
Infektionskrankheiten vor Manifestation einer Sklerodermie aus eigenem Patientengut (44 Patienten)

| Krankheit | % Häufigkeit |
|---|---|
| Angina tonsillares | 33 |
| Masern | 20 |
| Gelenkrheuma | 13 |
| Pneumonien | 13 |
| Scharlach | 10 |
| Mumps | 10 |
| Windpocken | 7 |
| Sepsis | 7 |
| Nephritiden | 7 |
| Keuchhusten | 3 |
| Fleckfieber | 3 |
| Diphterie | 3 |

3. Klinische Bilder der Sklerodermie

3. 1. Zirkumskripte Sklerodermien
Diese beginnen mit einem fleckförmigen, fliederfarbenen, mäßig entzündlichen Erythem. Letzteres kann sich nach unterschiedlich langem Bestand im Zentrum zurückbilden unter Hinterlassung einer gelblich-weißlichen derben Platte. Es entwickelt sich eine scheibenartige, glänzende, gelegentlich kutan-subkutane Verhärtung, die von einem blau-violetten Ring umgeben ist. Allmählich treten Verlust der Hautanhangsgebilde sowie Hyper- und Depigmentierungen hinzu. Von kosmetischen Störungen abgesehen ist die Prognose im allgemeinen gut. Nur gelegentlich werden bewegungsfunktionelle Beeinträchtigungen beobachtet (36, 181).

Je nach Größe, Form, Anzahl und Sitz der Veränderungen werden die Krankheitsbilder unterschiedlich beschrieben. Bei der disseminierten zirkumskripten Sklerodermie finden sich mehrere münz- bis handtellergroße Herde über das Integument, meist stammbetont verteilt. Die generalisierte zirkumskripte Sklerodermie zeichnet sich durch großflächigen Hautbefall aus, der zu einer deutlichen Einschränkung der Atemexkursionen und Bewegungsfähigkeit der Extremitäten führen kann. Als lineäre zirkumskripte Sklerodermie wird der bandförmige Befall benannt, der in Längsrichtung an den Extremitäten gelegentlich sogar über Gelenke hinwegziehen und somit Bewegungseinschränkungen bewirken kann. An der Stirn verlaufen die Herde häufig paramedian von der behaarten Kopfhaut bis in die Augenbrauen hinein. Haarausfall und rinnenförmige Eindellung, unter Beteiligung des Knochens führen zu einem Bild, das an einen Zustand nach Säbelhieb erinnert (Sklerodermie en coup de sabre). Insgesamt ist der Formenreichtum der zirkumskripten Sklerodermie sehr ausgeprägt und reicht von kleinfleckig-erythematösen bis zu isoliert die Subkutis befallenden Krankheitsbildern (20, 100).

3. 2. Diffuse (progressive) Sklerodermien

Die akute diffuse Sklerodermie mit schnellem Verlauf und Befall von Haut und inneren Organen kann in kurzer Zeit zum Tode führen. Einige Autoren geben ihr deshalb auch den Namen maligne Sklerodermie (184, 185, 187). Anders verhält sich allerdings der überwiegende Teil der diffusen (progressiven) Sklerodermien. Sie entwikkeln sich schleichend und äußern sich anfänglich in einer erhöhten Kälteempfindlichkeit, schmerz-

hafter Anschwellung sowie Blau- und Weißfärbung der Finger (sog. Raynaud-Symptomatik). Steifigkeit der Fingergelenke und Erschwerung des Faustschlusses, Arthralgien und Dys- wie Parästhesien kommen hinzu.

Die Haut wirkt zunächst teigig-ödematös und manchmal leicht gerötet. Später wird sie entweder weißlich verfärbt, teilweise eigentümlich spiegelnd, oder von einem bläulich-lividen Farbton. Schließlich ist sie deutlich verhärtet und verdickt, wird zunehmend straffer und auf die Unterlage unverschieblich. Nach längerer Zeit stellen sich De- und Hyperpigmentierungen sowie Teleangiektasien ein, so daß ein poikilodermatisches Aussehen resultiert. Der in dem Anfangsstadium (Stadium ödematosum) fahrradschlauchartigen Auftreibung der Finger folgt im Stadium sclerosum eine Verschmälerung mit auffälliger Zuspitzung der Finger (sog. Madonnenfinger). Final kann es zu ausgeprägten Mutilationen an den Händen und Nekrosen der Fingerkuppen kommen. Entsprechende Veränderungen finden sich an den unteren Extremitäten. Im Gesicht fällt eine besonders starke typische tabaksbeutelähnliche Faltenbildung um den Mund herum auf. Das Pfeifen ist manchmal nicht mehr möglich. Besonders im Bereich der Wangen wirkt die Haut gespannt, eigentümlich glatt, glänzt und neigt zur vermehrten Schweißabsonderung. Vorübergehend wirken die Patienten jünger als es dem tatsächlichen Alter entspricht. Das Zungenbändchen ist weiß verfärbt, deutlich verdickt und verkürzt.

Vielfältig kann sich die Beteiligung innerer Organe äußern. So klagen manche Patienten über Schluckbeschwerden. Röntgenologisch findet sich dann eine verzögerte Kontrastmittelpassage, vor allem im mittleren und unteren Ösophagusdrittel. Später werden die Ösophaguswand starr und seine Schleimhaut atrophisch. Andere Patienten leiden unter krampfartigen Magenschmerzen. Röntgenologisch feststellbare Veränderungen treten allerdings nur bei etwa einem Drittel aller Untersuchten auf (2, 22, 73, 128). Eine beginnende Lungenfibrose macht sich durch Belastungsdyspnoe bemerkbar, die bei weiterer Progredienz des Leidens in eine Ruhedyspnoe übergehen kann. Röntgenologisch werden dann streifig-fleckige Verdichtungszonen und deutliche Schrumpfungsprozesse gesehen. Weitere Folgen sind häufige Bronchopneumonien, Rechtsherzbelastung mit Ausbildung eines Cor pulmonale und entsprechenden EKG-Veränderungen etc.. Weiter werden Herzrhythmusstörungen bis zur absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern sowie an Myokardinfarkte erinnernde EKG-Bilder beobachtet (34, 46, 64, 156, 166).

Eine Nierenbeteiligung äußert sich im Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, Oligurie und manchmal in pseudoeklamptischen Anfällen.

Trotz erheblich fortgeschrittener Krankheit können aber die Laborwerte weitgehend normal ausfallen. Pathologisch veränderte Werte wie beschleunigte BKS, erhöhter AST, Vermehrung der Gammaglobuline, Erniedrigung der Albumine und der Alpha-2-Fraktion, geringe Blutzucker- und Kalium-Erhöhungen, Natrium- und Chlorid-Ernied-

rigungen sind im allgemeinen unspezifisch und zur Sicherung der Diagnose ungeeignet. Antinukleäre, insbesondere antinukleoläre Antikörper sind als Zeichen besonderer Krankheitsaktivität bei 60 - 80 % der Sklerodermiepatienten nachgewiesen worden (125, 149, 160, 180).

Tab. 3 zeigt eine Zusammenstellung der häufigsten klinischen Symptome bei unseren Patienten mit diffuser (progressiver) Sklerodermie. Alle weiteren, hier nicht aufgeführten Symptome sind von untergeordneter Bedeutung.

Tab. 3
Symptomhäufigkeit bei unseren Patienten mit diffuser (progressiver) Sklerodermie (insgesamt 30 Patienten)

| Symptom | % Häufigkeit |
|---|---|
| Verkürzung des Zungenbändchen | 79 |
| Ösophageale Motilitätseinschränkung | 79 |
| Sog. Tabaksbeutelmund | 71 |
| Fingerendgliednekrosen (sog. Rattenbißnekrosen) | 71 |
| Lungenfibrose | 63 |
| Myocardnekrosen | 63 |
| Osteolysen | 50 |
| Teleangiektasien | 46 |
| Motilitätsverringerung von Magen und Darm | 33 |
| Muskelatrophie | 33 |

Die Prognose diffuser (progressiver) Sklerodermien ist ernst zu stellen. Obwohl einige Formen zum Stillstand kommen können, schreitet der Prozeß meistens über Jahre unaufhaltsam weiter fort. Pulmonale, kardiale oder renale Komplikationen führen schließlich zum Tode.

### 3. 3. Übergangsformen, mixed connective tissue disease

Selten gibt es Übergänge von zirkumskripter in diffuse (progressive) Sklerodermie (20, 36). Deshalb sollten Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie auf Zeichen einer diffusen (progressiven) Sklerodermie sorgfältig untersucht werden.

Als mixed connective tissue disease wird ein Überlappungssyndrom bezeichnet, das 1972 erstmals von Sharp et al. (160) beschrieben wurde, bei dem sich neben klinischen Zeichen der Sklerodermie solche eines systemischen Erythematodes, einer Dermatomyositis oder einer rheumatischen Polyarthritis finden können. Die Diagnose wird auf Grund immunologischer Parameter (extractable nuclear antigen, ENA) gestellt.

### 3. 4. Differentialdiagnose

Die kleinfleckige zirkumskripte Sklerodermie ist gegenüber dem Lichen sclerosus et atrophicus klinisch wie histologisch abzugrenzen. Bei akutem Beginn der diffusen (progressiven) Sklerodermie ist an Dermatomyositis und Trichinose zu denken. Auszuschließen sind ferner Pseudosklerodermien (82) wie Skleroedema

adultorum Buschke, Werner-Syndrom, Pseudosklerodermie bei primär chronischer Polyarthritis und Porphyria cutanea tarda. In der letzten Zeit ist ganz in den Vordergrund des Interesses eine Berufskrankheit von Arbeitern der Polyvinychlorid (PVC) herstellenden Industrie gerückt (4, 86). Das Krankheitsbild ist durch Raynaud-Syndrom, knotige bis flächenhafte sklerodermieartige Hautveränderungen und im Gegensatz zur Sklerodermie bandförmige Osteolysen der Fingerendphalangen und Thrombozytopenie ausgezeichnet. Innere Organe wie Ösophagus, Leber und Milz können ebenfalls betroffen sein (86, 88, 110, 111, 120). Charakteristisch ist jedoch eine Thrombozytopenie. Die histologischen Veränderungen an der Epidermis und dem kollagenen Bindegewebe erinnern an das ödematöse bis infiltrative Stadium der diffusen (progressiven) Sklerodermie. Ihr gegenüber sollen aber die teils ganz erhebliche Schädigung der elastischen Fasern und die Gefäßveränderungen eine Abgrenzung ermöglichen (86).

3. 5. Dermatohistopathologie der Sklerodermien

Alle Sklerodermien zeigen histologisch ein ziemlich einheitliches Bild. Im Frühstadium ist das Kollagen ödematös aufgelockert und es finden sich perivaskuläre Infiltrate, die vorwiegend aus Rundzellen bestehen (50, 52, 54, 72, 99, 101, 103, 115). Die Blut- und Lymphgefäße sind auffallend erweitert. Im sklerotischen Stadium erscheint die Kutis durch vermehrte homogene und verbreiterte Kollagenbündel verdickt, Gefäße und Hautanhangsgebilde wirken wie eingemauert und können schließlich atrophieren bzw. gänzlich fehlen. Die Blutgefäße sind dann wandverdickt oder vollständig verlegt (139, 141, 162).

4. Therapeutische Ansatzpunkte bei Sklerodermien

Auf Grund der biochemischen Analysen können Sklerodermien als Erkrankungen mit gesteigerter Synthese der Glykosaminoglykane und des Kollagens sowie möglicherweise einer veränderten Quervernetzung und eines gestörten Verhältnis der einzelnen Kollagentypen zueinander definiert werden. Deshalb erscheint therapeutisch neben durchblutungsfördernden Mitteln nur noch der Einsatz hormoneller und nicht hormoneller Antiphlogistika und solcher Medikamente sinnvoll, die eine Hemmung der Kollagen- und Glykosaminoglykan-Proteinsynthese bewirken, z. B. D-Penicillamin, Zytostatika, möglicherweise auch Penicillin (5, 6, 60, 61, 78, 80, 82, 100, 188). Weitere Stoffgruppen befinden sich in Prüfung. Auf die Wirkungsweisen der einzelnen Medikamente wird in der Besprechung der Ergebnisse ausführlicher eingegangen.

5. Fragestellung und Untersuchungsgut

Uns interessierte der Krankheitsverlauf der an verschiedenen Sklerodermieformen erkrankten Patienten, die in den Jahren von 1950 bis 1973 in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden. An Hand der vorliegenden Krankenunterlagen wurde besonderes Augenmerk auf die Wirksamkeit der in diesem Zeitraum angewendeten Medikamente gelegt. Dabei haben wir die Angaben der Patienten (subjektiv) und der behandelnden Ärzte (objektiv) sowie die Häufigkeit und Dauer der Anwendung eines bestimmten Medikamentes berücksichtigt.

Insgesamt kamen die Krankengeschichten von 33 Frauen und 11 Männern zur Auswertung (Tab. 5).

## 6. Ergebnisse

### 6. 1. Geschlechtsabhängigkeit

Die Untersuchungen, die wir bei 44 Sklerodermiepatienten der verschiedenen Formen durchführten, lassen eindeutig erkennen, daß Sklerodermien dreimal häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommen, die diffuse (progressive) Sklerodermie sogar fünffach häufiger bei Frauen (Tab. 4). Auch der Verlauf ist bei Frauen wesentlich progredienter und führt häufig frühzeitig zum Tod als bei Männern. Über die Gründe hierfür liegen noch keine Untersuchungen vor.

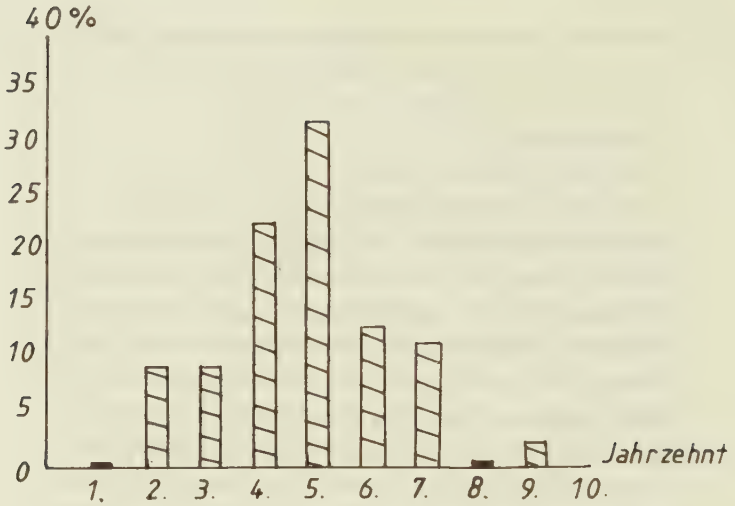
### 6. 2. Altersverteilung

Die Sklerodermien können sich in jedem Lebensalter manifestieren, am häufigsten jedoch, wie Abb. 1 zeigt, im 5. Lebensjahrzehnt. Im Kindes- und Greisenalter sind sie sehr selten. Die Altersverteilung aller Sklerodermien deckt sich mit der bei Frauen allein (Abb. 2). Werden ausschließlich erkrankte Männer untersucht, so gibt es eine Verschiebung zugunsten des vierten Dezeniums (Abb. 3).

Obwohl zirkumskripte Sklerodermien nicht selten in jugendlichem Alter beobachtet werden, liegt auch hier das Durchschnittsalter der Patienten bei der Manifestation bei 45,3 Jahren (Abb. 4).

Tab. 4 gibt eine Zusammenfassung dieser Daten.

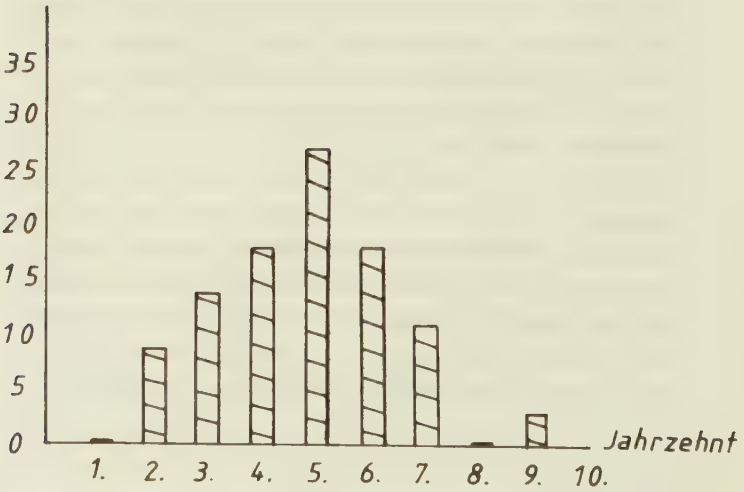
Abb. 1




Sklerodermien 1950 – 1973

Altersverteilung beider Geschlechter

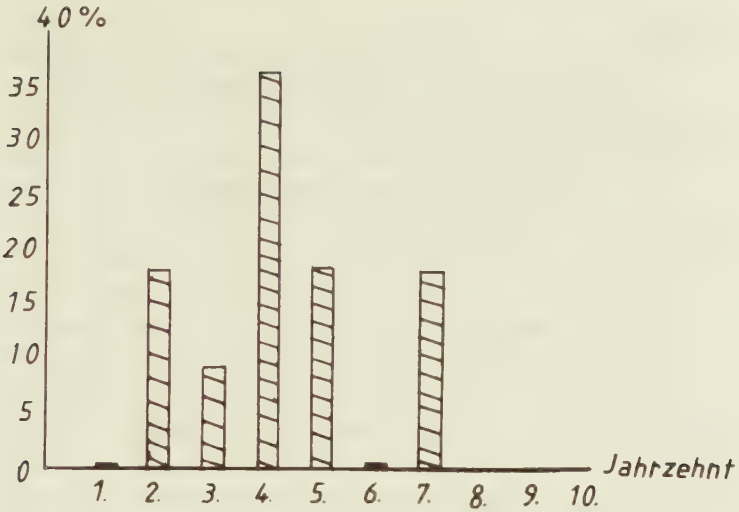
Abb. 2




Sklerodermien 1950 – 1973

Altersverteilung bei Frauen

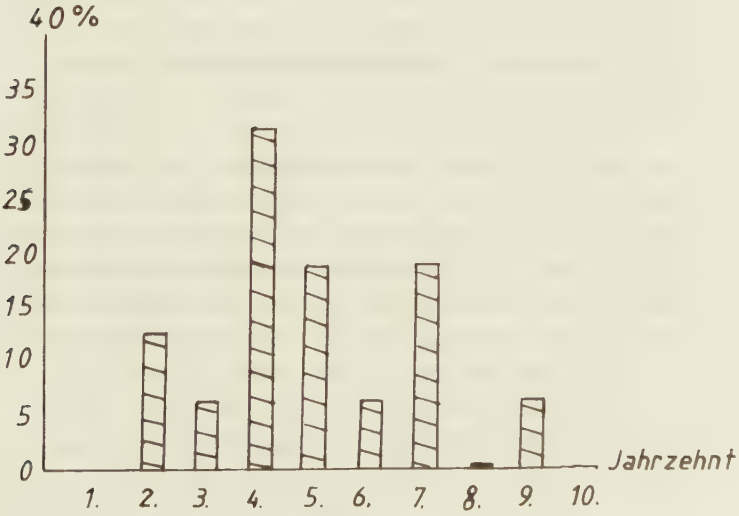
Abb. 3




Sklerodermien 1950–1973

Altersverteilung bei Männern

Abb. 4




Zirkumskripte Sklerodermie 1950–1973

Altersverteilung beider Geschlechter

Tab. 4

Altersverteilung der Sklerodermien bei beiden Geschlechtern

Diffuse und zirkumskripte Sklerodermien

| Frauen | Männer | Verhältnis |
|---|---|---|
| 33 | 11 | 3 : 1 |
| Diffuse (progressive) Sklerodermien | | |
| 25 | 5 | 5 : 1 |
| Zirkumskripte Sklerodermien | | |
| 10 | 6 | 1,5 : 1 |

6. 3. Kasuistik

Nachfolgend werden einige typische Krankheitsverläufe aus unserem Krankengut herausgegriffen und dargestellt.

6. 3. 1. Diffuse (progressive) Sklerodermie

Maria I., 25 J., ♀

Anamnese: Erheblicher Juckreiz an der Haut sowie schmerzhafte Bewegungseinschränkung der Gelenke.

Hautbefund: Verhärtet und verdickt ist die Haut des Gesichtes, des Halses, der Arme, weniger der Ober- und Unterschenkel. Besonders stark betroffen ist sie in einem etwa handbreiten Streifen in Höhe des Nabels. Ebenfalls befallen sind die Hände. Die Haut ist größtenteils hyperpigmentiert mit braunem, z. T. auch blaugrauen Farbton. An einzelnen Stellen, besonders periorbital, perioral, an den Beugeseiten der Unterarme und periumbilikal finden sich depigmen-

tierte Areale. Die Fingerkuppen sind bläulich-livide verfärbt. Teleangiektasien an den Handinnenflächen, im Bereich der Klavikula, des Halses und über dem Brustbein. Die Haut des Gesichtes und der Finger ist gespannt, glänzt und neigt zu vermehrter Schweißabsonderung. Die Nasolabialfalten sind scharf ausgeprägt. Angedeutete radiäre Faltenbildung perioral.

Laborwerte: BKS 15 / 39 mm. n. W., Leuko 11 400.

Röntgenuntersuchungen:
Hände: Symmetrische Akroosteolysen beidseits.

Thorax: Über dem rechten Unterfeld schmale, streifige Verdichtungen in Verbindung mit einer fleckig-netzförmig angeordneten vermehrten Zeichnung der Lungenstruktur im Sinne einer Lungenfibrose.

Ösophagus und Magen-Darmpassage: Auffällig langsame Passage im mittleren und unteren Ösophagusdrittel mit verlängerter Kontrastmittelwandhaftung. Die Wand erscheint etwas starr, die Schleimhautzeichnung ist deutlich rarifiziert. (Im Vergleich zu früheren Untersuchungen ist eine Progredienz zu erkennen.)

Lungenfunktionsprüfung: Geringgradige kombinierte restriktiv-obstruktive Ventilationsstörung und eine respiratorische Leistungsinsuffizienz schon bei niederen Belastungsstufen.

Nierenbiopsie: Nephrotische Veränderungen.

HNO-Befund: Zustand nach Tonsillektomie. Pharyngitis granularis.

Therapie und Verlauf: Im Verlauf von sechs Jahren zwölfmal in stationärer Behandlung. Während des ersten Jahres 4 x 10 Infusionen mit einem Chelatbildner (2,5 g $Na_2$ EDTA $H_2$) in Kombination mit Na $HCO_3$ zur Alkalisierung des Urins. Danach leichte Besserung, insbesondere Nachlassen des Spannungsgefühls. Weiterhin schmerzhafte Bewegungseinschränkungen in allen Gelenken. Objektiv deutliche Verschlechterung des Befundes im Gesicht sowie stark schmerzhafte Ulzera an beiden Ellenbogen. In den folgenden Jahren folgende Medikamente nacheinander und in Kombination: Indomethacin (bis 150 mg/die) und i. v. Injektionen von 1 %-Procain (bis 10 ml/die) führten nach 50 Tagen zur besseren Beweglichkeit der Hand- und Fingergelenke. Durch Mercaptopurin (50 mg/die) schien die erkrankte Haut nach vier Monaten weicher geworden zu sein. Deutliche Verschlechterung des Krankheitsbildes unter neuntägiger Therapie mit Methotrexat (30 mg/die). Erhebliche Zunahme der Beschwerden während der Behandlung mit Glukokortikosteroiden. Nach anfänglicher kurzfristiger subjektiv wie objektiv feststellbarer Besserung nach fünfmonatiger Therapie mit Norethisteron vom 16. bis 26. Tag der Menstruation, 10 %-Dextran (10 Infusionen alle vier Wochen), Penicillininjektionen (13 x 8 Mill.) und lokal mit Heparinoid- und Glukokortikoidsalben, Unterwassermassagen, Kurzwellenbestrahlung, Fangopackungen, Pela-Moorlaugenbäder (zweimal wöchentlich) und Krankengymnastik, baldige allgemeine Verschlechterung des Krankheitsbildes: Fingerendgliedne-

krosen, Fingermutilationen sowie schmerzhafte Bewegungseinschränkung und Versteifung der Hüftgelenke. Ferner Mikrostomie, ausgeprägte Poikilodermie. Final Bronchopneumonie, exitus letalis nach sechsjährigem Krankheitsverlauf durch Herz-Kreislaufversagen.

Hedwig P., 44 J., ♀

Anamnese: Die Krankheit habe mit Eiterungen an den Fingern und Füßen begonnen, dann seien Bewegungseinschränkungen der Finger, Atemnot in Ruhe, Herzklopfen und Herzanfälle hinzugekommen.

Hautbefund: Glatte, kalte, verdickt wirkende Haut der Hände und Füße. Walzenförmige Verdikkung der Fingerendglieder mit Kuppennekrosen und frischen Narben, Beugefixierung aller Finger, Übergreifen der Hautverdickung und Verhärtung auf die Unterarme. Desgleichen verdickt erscheinende Gesichtshaut.

Laborwerte: Leuko 13 300, Eisen 26 gamma %, im Urin Spuren von Eiweiß.

Röntgenuntersuchungen:
Thorax: Fibrotisch-sklerotische Zeichnung beider Lungenunterfelder.

Hände: Geringgradige Verkalkungen in den Weichteilen beider Hände.

Ösophagus: Unregelmäßigkeiten des Schleimhautreliefs sowie angedeutete Wandstarre.

Das EKG zeigte ST-Streckensenkungen als Ausdruck eines Innenschichtschadens.

Therapie und Verlauf: Drei Monate wurde die Patientin mit Penicillin (400 000 IE/die) und Vitamin-D (3 x 15 mg/die) behandelt. Zusätzlich Akrotherm-Salbeneinreibungen und Stangerwechselbäder. Später vier Monate mit Vitamin-E (3 x 100 mg/die), zweimal wöchentlich 10 mg Testosteron und 14 Tage lang Desoxicorton (1 x 5 mg/die), 1 %-Procain (10 ml/die i. v.), Butazolidin, Estradiol-Testosteron sowie physikalische Therapie als Fangopackungen, Stangerwechselbäder, Bindegewebsmassagen und Röntgenbestrahlungen nach Pautrier (zweimal 150 R, 0,5 mm AL). Diese Therapie wurde nach 11 Monaten fünf Wochen lang wiederholt. 11 Jahre später wurde mit 10 %-Dextran (500 ml/die), insgesamt fünf Infusionen behandelt. Ein nennenswerter Erfolg war jedoch bislang nicht zu erkennen. Lediglich nach der Behandlung mit Penicillin und Vitamin-D in Kombination sowie durch Procain und Estradiol-Testosteron wurde eine subjektive Besserung erzielt. Die Lumbalsympathektomie führte zu einem vorübergehenden Anstieg der Hauttemperatur des rechten Fußes. Die Haut fühlte sich weicher an und die Beugefähigkeit der Finger nahm zu. Danach jedoch rasche Progredienz: Tabaksbeutelfältelung des Mundes, multiple Teleangiektasien im Gesicht, Sklerosierung und Verhärtung des Zungenbändchens, Sklerodaktylie. Nach zweijähriger Pause erfolgte die Therapie mit D-Penicillamin (3 x 150 mg/die) drei Monate lang. An den Fingern und Zehen Entwicklung von Ulzera und Gangrän, die eine Amputation des rechten Beines notwendig machten. An den Unterarmen und über den Patellae verschiebliche, harte Platten und gelblich durchschimmernde, bröckelige weiche Einlagerungen (Calcinosis cutis). Im Anschluß an

die Beinamputation rechtsseitige Oberlappenpneumonie, diffuse Magenblutung und Subilius. Tod durch Herz- und Kreislaufversagen. Gesamtverlauf 16 Jahre.

Barbara E., 62 J., ♀

Anamnese: 6 Jahre vor der ersten stationären Aufnahme bemerkte die Patientin eine Anschwellung und Blauwerden der Finger bei Kälte. In den folgenden Jahren sei die Haut in diesen Bereichen fester und auf der Unterlage unverschieblich geworden. Anschließend Entwicklung einer auffälligen Faltenbildung um den Mund.

Hautbefund: An Fingern, Handrücken, im distalen Drittel beider Unterschenkel mit Fußrücken und besonders im Gesicht ist die Haut weißlich verfärbt, glatt, teilweise eigentümlich spiegelnd, straff und unverschieblich. Sie läßt sich kaum in Falten abheben. Außerdem sind die Finger geschwollen und am distalen Ende etwas zugespitzt. Am dritten Finger links erbsgroße Nekrose. Auffällige periorale Faltenbildung. Pfeifen ist nicht möglich. Das Zungenbändchen ist verdickt, weißlich verfärbt und geringgradig verkürzt.

Laborwerte: BKS 19 / 42 mm. n. W.

Röntgenuntersuchungen:
Thorax: Betonte Hili mit deutlicher perihilärer Kalkeinlagerung möglicherweise als Ausdruck einer chronischen Peribronchitis und mäßiger pulmonalsklerose mit kleineren Bronchiektasen.

EKG: Geringe Erregungsrückbildungsstörung.

Therapie und Verlauf: Innerhalb von sechs Monaten wurde die Patientin viermal stationär behandelt, wobei jeweils fünf Tage lang eine Therapie mit 10 %-Dextran (500 ml/die) und lokal mit Hirudoid- und Chlortetracyclin-Salbe, Clioquinol-Creme sowie Mucopolysaccharidpolyschwefelsäure-Teilbädern durchgeführt wurde. Danach Abheilung der Nekrose am dritten linken Finger und Verbesserung der Fingerbeweglichkeit. Die Patientin klagt jedoch über Schweißausbrüche bei geringer Belastung. Zuletzt wurde sie mit D-Penicillamin (zunächst zwei Ampullen i. v., anschließend die Dosis auf 4 x 150 mg/die gesteigert) behandelt. Dabei wurde Vitamin-$B_6$ substituiert und lokal Mucopolysaccharidpolyschwefelsäure- und Hyaluronidase-Salbe aufgetragen. Nach der ersten Injektion von D-Penicillamin trat bei der Patientin Brechreiz und im Gesicht unscharf begrenzte Rötung und Papeln auf, die trotz Dosissteigerung abheilten. Der $15^{o}$ C-Kaltwassertest um Morbus Raynaud auszulösen fiel negativ aus. Bei der Entlassung hatte die Patientin keine Beschwerden und fühlte sich bedeutend besser. Die Therapie wurde ambulant weitergeführt, eine stationäre Behandlung war nicht mehr notwendig.

6. 3. 2. Zirkumskripte Sklerodermie
Von 16 Patienten werden drei typische Krankheitsverläufe herausgegriffen.

Elisabeth K., 48 J., ♀

Anamnese: Sechs Jahre vor der ersten stationären Aufnahme bemerkte die Patientin braune Flecken an der Außenseite des rechten Oberschenkels, die sich langsam bis zur Hüfte hin ausbreiteten, ohne Beschwerden zu verursachen. Später traten solche Hautveränderungen auch am Unterschenkel und Fußrücken auf. Stellenweise verhärtete sich die Haut deutlich. Allmählich konnte sie wegen Spannungsgefühls das rechte Kniegelenk nicht mehr ganz abbiegen und im rechten Sprunggelenk trat eine Versteifung ein. Gleichzeitig trat eine streifenförmige, haarlose Hautverhärtung an der rechten Seite des behaarten Kopfes, sowie ein Anschwellen der Finger nach vorausgegangenem Absterben einzelner Finger auf. Die Finger seien steif geworden und konnten nicht mehr zur Faust geschlossen werden. Ähnliche Beschwerden hatte sie an den Füßen. Die Behandlung mit Penicillin sei erfolglos geblieben.

Lokalbefund: An der rechten Stirnseite des behaarten Kopfes etwa daumengroßer, atrophischer, haarfreier Bezirk, der etwas unter dem Hautniveau eingezogen zu sein scheint und weißlich verfärbt ist (coup de sabre).

Über der Mitte der Brustwirbelsäule zieht sich ein bräunliches Areal. Die Haut darüber ist glänzend und etwas atrophisch. Mehrere solcher Flecken sind über dem ganzen Rücken zu sehen. Einzelne davon zeigen ein helles, leicht verhärtetes Zentrum. Solche Veränderungen sind auch an der lateralen Seite des rechten Beines bis zum Hüftgelenk und am rechten Unterbauch zu

finden. Das rechte Bein erscheint etwas dünner als das linke. Das rechte Sprunggelenk ist steif und verursacht erhebliche Gehbehinderung. Hier ist die Haut ebenfalls verhärtet und atrophisch. Sämtliche Finger sind verdickt und bläulich-rötlich oder weißlich verfärbt. Der Faustschluß ist beiderseits nicht möglich. Klinisch ist ein systolisches Geräusch und Spaltung des zweiten Herztones festzustellen.

Laborwerte: BKS 70/114 mm. n. W., Blutzucker 150 mg %. Im Urin Spuren von Eiweiß, massenhaft Leuko- und Erythrozyten.

Röntgen-Untersuchungen:
Thorax: Auffallend dichte Hili und vermehrte Lungengefäßzeichnung. Indurative Einlagerungen und geringe periphere Fibrose. Das Herz ist mitralkonfiguriert und allseits etwas verbreitert.

Ösophagus: Einengung im unteren Drittel.

Beide Unterschenkel: Leichte Osteoporose beider Schienbeine und des rechten Wadenbeines. Geringe lakunäre Auflockerung der Knochenstruktur.

Therapie und Verlauf: Nach einer vorübergehenden Besserung der Beweglichkeit beider Hände während einer 14-Monatigen Behandlung mit Prednyliden (5 x 30 mg/die), einmaliger Injektion von 50 mg Nandrolondecanoat i. m., Krankengymnastik und Einreibungen von Glukokortikoid-Salbe verschlechterte sich der Befund am be-

haarten Kopf und hat sich ein angedeuteter Tabaksbeutelmund gebildet. In den folgenden zwei Jahren wurde die Patientin dreimal stationär mit jeweils fünf bzw. acht Infusionen 10 %-Dextran (500 ml/die), Einreibungen mit Mucopolysaccharidpolyschwefelsäure-Salbe und Betamethason-Creme sowie Pela-Moorlaugenbäder ambulant weiter behandelt. Die befallene Haut wurde weicher, die grobe Kraft der Hände nahm zu und die Finger konnten fast zur Faust geschlossen werden. Nachdem jedoch erneut Verschlechterung der Hautbefunde mit Teleangiektasien auftraten, erfolgte die Bahandlung fünf Tage lang mit Vitamin-E (100 mg/die) ohne Erfolg. Die Hände konnten erneut nicht zur Faust geschlossen werden. Die Therapie wurde auf D-Penicillamin (drei Tage eine Ampulle/die, dann 3 x 300 mg/die) und Vitamin-B umgestellt. Lokal kamen Heparinoid-Salbe und Moorextraktbäder zur Anwendung. Diese Therapie wurde von der Patientin gut vertragen und ambulant weitergeführt. Später berichtete die Patientin, daß die Hautveränderungen sich nicht verschlechtert hätten und die Beweglichkeit der Hände sogar besser geworden sei. Eine weitere stationäre Behandlung war nicht mehr notwendig und die Patientin wurde mit D-Penicillamin ambulant weiterbehandelt und beobachtet.

Edeltraut G., 38 J., ♀

Anamnese: Am linken Fußrücken seien zuerst Schmerzen, dann ein gelber Fleck mit Hautverhärtung aufgetreten. Später kamen ähnliche Flecken am linken Oberschenkel hinzu.

Hautbefund: Unterhalb des linken Außenknöchels befindet sich ein ca. fünfmarkstückgroßer, gelber Fleck, der am Rande hyperpigmentiert ist. Hier ist die Haut derb und nicht verschieblich. Drei ähnliche, etwa zehnpfennigstückgroße Bezirke sind am linken Oberschenkel und an der dorsalen Seite der linken Wade proximal zu sehen und ein weiterer am rechten Innenknöchel.

Laborchemisch, elektrocardiographisch und röntgenologisch ergaben sich an Herz, Lungen und Ösophagus keine wesentlichen pathologischen Befunde.

Histologisch fand sich eine Orthohyperkeratose, abgeflachte, jedoch nicht atrophische Epidermis, mäßige Homogenisierung der kollagenen Faserstruktur sowie deutliche perivaskuläre Infiltrate im Bereich des oberen und mittleren Coriums. Hier befinden sich Gefäßveränderungen im Sinne von fibrinoider Degeneration der Gefäßwände und zellulärer entzündlicher Durchsetzung einzelner Gefäßwände, daneben Endothelzellproliferationen, die z. T. bis zum Verschluß der Gefäße führten. Die Schweißdrüsen sind geringgradig, an manchen Stellen stärker atrophisch sichtbar. Ihre Ausführungsgänge zeigen erhebliche Atrophie. Die Elastica ist im Bereich des Coriums gut erhalten. Nur in den betroffenen Gefäßen ist die normale Schichtung der Tunica z. T. aufgehoben.

Therapie und Verlauf: Die Behandlung erfolgte 15 Tage lang mit Penicillin (15 Mill. I. E./die) und Auftragung von Solutio Cordes. Fünf Monate später mußte die Patientin erneut stationär

aufgenommen werden, da sich an verschiedenen Körperstellen rötliche Bezirke gebildet hatten. Wiederum wurde Penicillin in hoher Dosierung verabreicht und auf die betroffenen Hautstellen Oxiphenbutazon-Creme aufgetragen. Die Hauterscheinungen an den Händen waren weitgehend abgeklungen. Diese Therapie wurde ambulant fortgesetzt. Die Patientin ist zur stationären Behandlung nicht wieder erschienen.

7. Besprechung

Ausgewertet wurden die Krankengeschichten von an verschiedenen Formen der Sklerodermien erkrankten Patienten aus den Jahren 1950 bis 1973. Dabei kam es uns darauf an, den Wert der unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen möglichst genau zu erfassen. Berücksichtigt wurden die Beurteilungen der behandelnden Ärzte sowie die subjektiven Empfindungen der Patienten selbst. Die Ergebnisse sind graphisch in Abb. 6 dargestellt.

7. 1. Die medikamentöse Therapie der Sklerodermien

7. 1. 1. Durchblutungsfördernde Maßnahmen

Die ersten Symptome der systemischen Sklerodermien sind meist Ausdruck der dabei bestehenden Durchblutungsstörungen. Die ausgeprägte Akrozyanose und die teils schmerzhafte Schwellung, das Kältegefühl und das Weißwerden der Finger (Raynaud-Symptomatik) in den Frühstadien geben immer wieder Anlaß, durchblutungsfördernde Mittel einzusetzen. Angewendet wurden in erster Linie Procain, Papaverin, Nikotinsäureabkömmlinge oder auch Griseofulvin, das als Neben-

effekt die periphere Durchblutung verbessern soll (5, 6, 20, 78,82, 100). Obwohl diese Therapie durch den pathologisch-anatomischen Befund zu rechtfertigen wäre, da die Ursachen der Zirkulationsstörungen auch in den massiven obliterierenden Angiitiden gesucht werden müssen, führte sie nicht zum erwarteten Erfolg.

7. 1. 2. Niedermolekulares Dextran
führt durch Senkung der Blutviskosität und Verhinderung von Thrombozytenaggregationen zu einer besseren Fließfähigkeit des Blutes und somit zur besseren Durchblutung, insbesondere im peripheren Kreislauf. Nach den Ergebnissen serienmäßig durchgeführter Dextran-Infusionen bei 21 Patienten kann ein nennenswerter Einfluß auf den Verlauf der Krankheit jedoch nicht bestätigt werden (5, 6). Wenn überhaupt, so sollten sie lediglich den Frühformen mit Raynaud-Symptomatik vorbehalten bleiben. In Abständen von drei bis sechs Monaten werden an zehn aneinanderfolgenden Tagen jeweils 500 ml Dextran täglich langsam i. v. infundiert. Bei einigen Patienten wurde eine Abheilung der Fingernekrosen und Weicherwerden der Haut beobachtet. Als Komplikationen können anaphylaktischer Schock und akutes Nierenversagen auftreten (11, 76, 82). Von unserem Krankengut gaben sieben von 21 mit Dextran behandelten Patienten subjektive Besserung ihrer Beschwerden an. Bei 10 Patienten verschlechterte sich die Krankheit weiter und bei vier zeigte sie keine Änderung (Abb. 6).

## 7. 2. Hormonelle Therapie

### 7. 2. 1. Glukokortikosteroide

Von den Glukokortikosteroiden ist bekannt, daß sie einerseits die Synthese neuer Kollagenmoleküle vermindern, andererseits aber die Bildung inter- und intramolekularer Vernetzung, d. h. die Kollagenreifung beschleunigen (78, 79, 100). Daher kamen einige Autoren (25, 26, 78, 82, 100, 169) zu dem Schluß, daß in den Anfangsstadien der Erkrankung niedrige Dosen (10 - 40 mg/die) nützlich sein können, hohe Dosen aber in jedem Falle kontraindiziert sind. Die bei hoher Dosierung erreichbare zytostatische bzw. immunsupressive Wirkung wird schon allein durch die Nebenwirkungen limitiert. Insbesondere muß die riskante Herabsetzung der Immunitätslage berücksichtigt werden. Gerade die bei der diffusen (progressiven) Sklerodermie häufig vorkommenden Bronchopeumonien, infizierte Nekrosen, Ulcus cruris und Gangrän machen die Anwendung solcher Pharmaka in den fortgeschrittenen Stadien praktisch unmöglich. Auch nicht zuletzt, weil dadurch keine wesentliche Besserung der Grundkrankheit zu erzielen ist. Von besserer Beweglichkeit der Gelenke und Rückgang der Ödeme ist berichtet worden (82). Vier von 15 unserer Patienten gaben solche Besserung an, bei acht war Verschlechterung und bei drei Patienten keine Änderung zu beobachten.

### 7. 2. 2. Sexualhormone

Experimentelle Untersuchungen zeigten, daß Progesteron im Gegensatz zu Glykokortikosteroiden zwar die Kollagensynthese kaum beeinflußt, die Quervernetzung aber deutlich verzögern kann (10,

62, 77, 80, 100). Deshalb wurde Nortestosteron in einer Dosierung von 3 x 10 mg/die bis zu anderthalb Jahren mit einem therapiefreiem Intervall von vier bis sechs Wochen nach jeweils sechs Monaten empfohlen. Bei Männern empfiehlt es sich, wegen der Bremswirkung auf die hypophysäre Gonadotropin-Inkretion, 10 - 50 mg Progesteron einmal wöchentlich i. m. zu injizieren. 18 unserer Patienten wurden nach diesen Vorschlägen über längere Zeit sogar mit 50 - 60 mg/die Norethisteron behandelt. Sieben dieser Patienten berichteten zwar von einer Besserung, doch ließ sie sich oft nur sehr schwer objektivieren (s. Abb. 6).

### 7. 3. Andere Medikamente

#### 7. 3. 1. Vitamin E

Bei verschiedenen Stoffklassen sind die Kenntnisse über ihren Einfluß auf den Bindegewebsstoffwechsel, ihre Pharmakokinetik und ihre Angriffspunkte im Zellstoffwechsel noch lückenhaft.

Vitamin E hat bei zahlreichen mit Bindegewebsveränderungen einhergehenden Krankheitsbildern (Kollagenosen, Induratio penis plastica, Dupuytren'sche Kontraktur) eine abschwellende, entzündungshemmende und steifigkeitsmindernde Wirkung gezeigt (32, 78, 82, 100, 106, 184).

Nach Vitamin-E-Zufuhr bei Tieren vermindert sich die Kollagensynthese in der Haut (100). Vitamin E wirkt in vivo und in vitro als Hyaluronidasehemmer und beeinflußt so die Struktur des mesenchymalen Gewebes, in dessen Gefüge die Hyaluronsäure eine wichtige Kittfunktion besitzt (126).

Andere Autoren sehen in diesem Vorgang eine Erklärung für die Beobachtung, das Vitamin E einen günstigen Effekt auf die Kapillarresistenz und -Permeabilität ausübt. Durch die regulierende Wirkung des Vitamin E auf den Mesenchymstoffwechsel erklärt sich sein günstiger Effekt auf alle entzündlichen und degenerativen Prozesse, die sich im Bindegewebe abspielen und deren Summation bei der Entstehung sowohl rheumatischer als auch arteriosklerotischer Erkrankungen eine entscheidende pathologische Rolle zukommt (89, 90). Ebenso wurde von einer Beeinflussung des Nukleinsäure- und Aminosäurenstoffwechsels und der Struktur von intrazellulären Organellen wie Mitochondrien und Mikrosomen durch Vitamin E in Gewebekulturen berichtet (49, 78, 82, 100). Zwei von sechs mit Vitamin E behandelten Patienten berichteten über eine vorübergehende Besserung ihrer Beschwerden. Das Spannungsgefühl sei zurückgegangen und die Haut weicher geworden.

7. 3. 2. D-Penicillamin

Die Bildung der Kollagenuntereinheiten kann durch Hemmung der Lysinoxidase oder durch Blockierung der Hidroxilysin- bzw. der Lysinaldehyde gestört werden. D-Penicillamin blockiert (bzw. cheliert) die durch dieses Enzym Lysinoxidase entstandenen Lysin- bzw. Hidroxilysinaldehyde. Dies führt somit zu einer Hemmung der intermolekularen Kreuzbindungen und damit zu einem vermehrten Abbau der nicht ausreifenden löslichen Kollagenfraktionen (6, 17, 61, 115, 138, 152, 188). Diese Wirkung wird therapeutisch bei pathologischer Vermehrung von Kollagen, also des unlöslichen, histologisch allein erfaßbaren

Kollagens angewendet. Bei Sklerodermiekranken sinkt ebenfalls nach ausreichend hoher Dosierung (mindestens 1,8 g/die, unter klinischen Bedingungen jedoch bis zu 5,4 g/die) und langfristiger Medikation (über Jahre bei Kontrollen des Blutbildes, der Nierenfunktion und des Serumkupfers) die gesteigerte Kollagenlöslichkeit auf etwa 50 % des Ausgangswertes ab (6). Bei acht von 21 unserer Patienten traten Arzneimittelexantheme, teils mit Fieber, Konjunktivitis, Rhinitis und vereinzelt Otitis media als unerwünschte Nebenwirkungen mit großer Regelmäßigkeit zwischen dem 8. und 11. Behandlungstag auf. Es wurde auch über das Auftreten von Leukopenie, Thrombozytopenie, antinukleäre Faktoren und Nephropathien berichtet (74, 81, 82). In den meisten Fällen konnte die Therapie jedoch nach mehrwöchiger Pause und mit einschleichender Dosierung ohne Nebenwirkungen fortgesetzt werden. Während bereits kurz nach Behandlungsbeginn eine Normalisierung des krankhaft veränderten Kollagens biochemisch nachweisbar wird, ist aus klinischen Kontrollen und Funktionsprüfungen, die zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt werden, eine Besserung nur schwer oder gar nicht zu ersehen (6). Mit Hilfe der möglichen klinischen Kriterien wird sie nur ungenügend erfaßt, zumal wenn subjektive Stellungnahmen der Patienten unberücksichtigt bleiben. Nach längerer konsequenter Behandlung war jedoch in 15 von 21 Fällen der mit D-Penicillamin behandelten Patienten eine deutliche subjektive und objektive Besserung der Hautbefunde und Beweglichkeit der Finger, oder zumindest ein Stillstand der Progredienz festzustellen. Andere Autoren berichteten über eine Besserung der Lungen-

befunde (82, 169, 170). Bei der Auswertung unserer Untersuchungen stand D-Penicillamin mit der größten Erfolgsquote an erster Stelle in der Reihe der verwendeten Pharmaka (s. Abb. 6).

7. 3. 3. Penicillin

Die Anwendung von Penicillin in Form von Procain- und G-Penicillin in hohen Dosen bei Sklerodermie beruht auf klinischen Erfahrungen mehrerer Autoren (82, 184), möglicherweise beruht seine Wirkung auf Penicillamin (82). Metabolismus von Penicillin gibt in 1 - 2 % D-Penicillamin. Die nahe Beziehung zwischen den chemischen Strukturen beider Substanzen ist nicht zu verkennen. Erfahrungsgemäß hat Penicillin im Körper chelatbildende Eigenschaften (82). Darauf beruht wahrscheinlich seine Wirkung auf das kollagene Bindegewebe. Bei sieben von 12 Patienten, die mit G-Penicillin behandelt wurden, war eine subjektive und objektive Besserung der Hautbefunde, besonders bei der lokalisierten Sklerodermie festzustellen. Bessere Therapieerfolge seien durch Procain-Penicillin in Dosen von 600 000 I. E. bis zu einer Gesamtmenge von 24 Mill. I. E. erzielt worden (82). Bei unserer Auswertung lag Penicillin mit seinem therapeutischen Erfolg an zweiter Stelle nach D-Penicillamin.

7. 3. 4. Verschiedene Pharmaka

Therapieversuche mit immunsupressiven Verbindungen wie Azathioprin haben bei Patienten mit systemischer Sklerodermie ebenfalls enttäuscht (84). Das Antimalariamittel Resochin (Chloroquin) ist bedeutungslos geworden, obwohl über eine Hemmung der Kollagensynthese und gesteigerten Katabolismus neusynthetisierten Kollagens

auf Grund von In-vitro- und In-vivo-Experimenten berichtet wurde (116). Die erforderliche Dosierung liegt im toxischen Bereich. Erfolglos wurden auch $\varepsilon$-Aminocapronsäure (67), der chelatbildner EDTA (60) und Hyaluronidase (118) angewandt, was auch unsere Untersuchungen bestätigten.

7. 4. Symptomatische Therapie

Zusätzliche symptomatische Behandlungsmaßnahmen sind bei Beteiligung innerer Organe angezeigt und manchmal notwendig, z. B. die Digitalisierung des Herzens, die Behandlung von auftretenden Infektionen wie Bronchopneumonie mit Antibiotika, Schonung des Magens durch Anticida, Anregung der Darmperistaltik mit Neostigmin und bei Verdauungsinsuffizienz Enzymsubstitution. Nützlich ist auch eine vitaminreiche, von blähenden Bestandteilen freie Nahrung, die auf kleine Portionen aufgeteilt, eingenommen wird. Bei schwerer intestinaler Sklerosierung stehen hochwertige synthetische, schlackenarme und bilanzierte Diäten (Biosorbin MCT oder Vivasorb) zur Verfügung. Refluxösophagitis und Asperationspneumonie können durch Kopfhochlagerung während der Nacht begegnet werden. Die nicht verseifbaren Pflanzenöle sind unwirksam.

7. 5. Lokale und physikalische Therapie

Salbeneinreibungen, Moorbäder, Krankengymnastik und Massagen sind wertvolle, pflegerische und durchblutungsfördernde Maßnahmen, die bei dem größten Teil unserer Patienten zu erstaunlichen subjektiven Besserungen geführt haben. Bei ausgeprägter Akrosklerose mit mangelhafter peripherer Durchblutung und sog. Rattenbißnekrosen der

Fingerendglieder ist die Gefahr bakterieller Infektionen groß. Als wirksame Prophylaxe hat sich in solchen Fällen die Pflege mit antibiotikahaltigen Externa bewährt. Um Allergien möglichst zu vermeiden, eignet sich für diesen Zweck Chlortetracyclin (Aureomycin) in einer Unguentum-Cordes-Salbengrundlage. Im übrigen erhalten die Patienten Salbeneinreibungen mit Heparinoid- und Hyaluronidasepräparaten (Lasonil und Isomucase im Wechsel zweimal/die) sowie mit Ichthalgan-Dexa-Creme. Entsprechend dem Allgemeinbefinden und unter Ausschluß der akut erkrankten Patienten besteht die physikalische Therapie aus warmen Sandbädern, Pela-Moorlaugenbädern und vorsichtigen Bindegewebs- und Unterwassermassagen. Hinzu kommen Bewegungsübungen. Es besteht ferner die Möglichkeit, zu diesem Zweck Kuraufenthalte in geeigneten Bädern wie Aibling, Abbach, Baden-Baden, Krotzingen, Salzschlirf, Wildbad oder auf Ischia zu beantragen.

7. 6. Strahlentherapie

Ohne jeden Erfolg zu erzielen wurden auch Grenzstrahlen in der Therapie der progressiven Sklerodermie eingesetzt. Wir können im Hinblick auf die Risiken und Komplikationen dieser Therapie nur davon abraten.

7. 7. Chirurgische Therapie

Die Sympathektomie hat bestenfalls einen kurzfristigen durchblutungssteigernden Effekt und kann zu keiner wesentlichen oder dauerhaften Besserung führen. Hauttransplantate werden oftmals bei Ulcus cruris, dessen Vorkommen bei der diffusen (progressiven) Sklerodermie häufig

ist, als Therapieversuch notwendig. Bei schweren peripheren Durchblutungsstörungen, die zu Gangrän und unheilbar infizierten Nekrosen führten, lassen sich Amputationen einzelner Gliedmaßen nicht vermeiden.

Erläuterung zur Abb. 6
Als subjektive Besserung wurden von den Patienten das Nachlassen der Hautspannung, der Schmerzen und der Kälteempfindlichkeit, sowie bessere Gelenkbeweglichkeit empfunden. Bei objektiver Besserung wurden Zunahme der groben Kraft der Hände und der Gelenkbeweglichkeit, Weicherwerden der Haut bis zur Abhebbarkeit in Falten und Abheilung der Nekrosen beobachtet.

## 8. Zusammenfassung

Sklerodermien sind Erkrankungen, denen gemeinsam eine Kollagensynthesestörung zugrunde liegt. Die Ursache dafür ist unbekannt. Diskutiert werden Chromosomenanomalien und Infektionskrankheiten (13, 24, 33, 37, 82, 100, 184). Therapie der Wahl gibt es bisher nicht. Nach unseren Untersuchungsergebnissen, die durch Auswertung von mehr als 20-jähriger Beobachtung des Krankheitsverlaufes unter der Behandlung mit den verschiedenen Therapieformen bei 44 Patienten entstanden sind und experimentell bestätigt wurden (115, 188), hat sich gezeigt, daß D-Penicillamin in hohen Dosen und über mehrere Jahre gegeben, bei den meisten Patienten den bestmöglichen Therapieerfolg erbringt. Hierbei handelt es sich um eine kausale Therapie der Sklerodermien. Ergänzend sind auch Heparinoid-Hyaluronidase-Salbenapplikationen und physikalisch-therapeutische Maßnahmen zu empfehlen. Von den übrigen Medikamenten kann bestenfalls eine vorübergehende Besserung erwartet werden. Penicillin nimmt eine Sonderstellung ein, da es über D-Penicillamin wirkt (s. 7. 3. 3.).

Die Todesursache war bei den vier verstorbenen Patienten cardial, pulmonal oder renal bedingt.

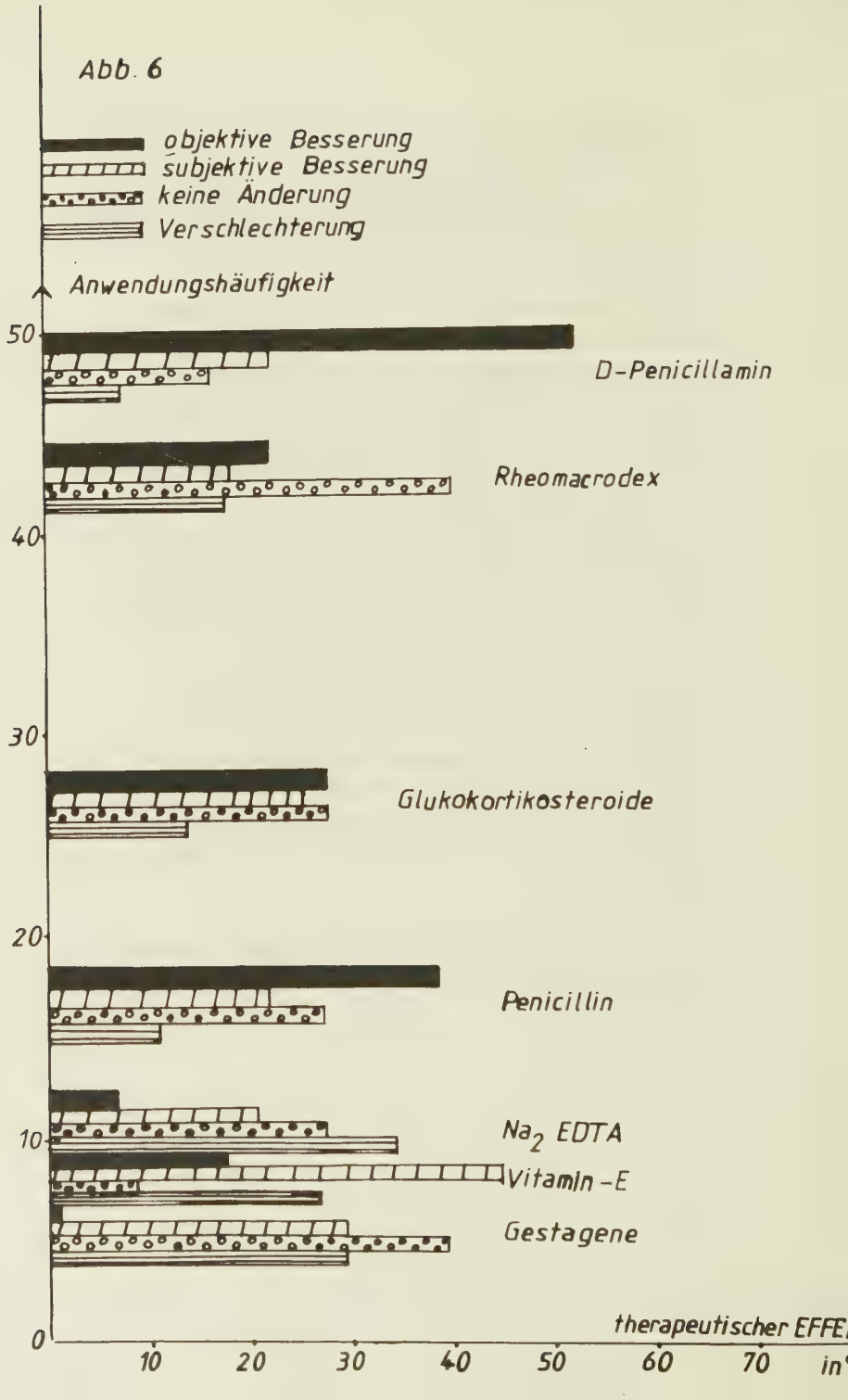


Abb. 6
objektive Besserung
subjektive Besserung
keine Änderung
Verschlechterung
Anwendungshäufigkeit
50
40
30
20
10
0
D-Penicillamin
Rheomacrodex
Glukokortikosteroide
Penicillin
Na2 EDTA
Vitamin -E
Gestagene
therapeutischer EFFE
10
20
30
40
50
60
70
in

Tab. 5:
Aufstellung aller erfaßten Patienten mit Geschlecht, Alter und Therapie. Bei drei Patienten war die verabreichte Medikation nicht zu eruieren.

| I. Diffuse (progressive) Sklerodermie | | | |
|---|---|---|---|
| Name | Geschlecht | Alter Jahre | Therapie |
| 1. Maria I. | f. | 25 | EDTA, Rheomacrodex, Kortikosteroide, Primolut-Nor, physikalische Maßnahmen, Salbenapplikationen |
| 2. Hedwig P. | f. | 44 | Penicillin, Vitamin E, Rheomacrodex, D-Penicillamin, Kortikosteroide, Primolut-Nor, physikalische Maßnahmen, Salbenapplikationen |
| 3. Barbara E. | f. | 62 | Rheomacrodex, D-Penicillamin, Salbenapplikationen |
| 4. Margarete H. | f. | 24 | EDTA, Rheomacrodex, D-Penicillamin, Kortikosteroide, Gestagene, Salbenapplikationen |
| 5. Pauline S. | f. | 53 | Penicillin, Rheomacrodex, D-Penicillamin, Kortikosteroide, Gestagene |
| 6. Otto Z. | m. | 50 | Rheomacrodex, D-Penicillamin, Kortikosteroide, Gestagene, Salbeneinreibungen |

Fortsetzung: Diffuse (progressive) Sklerodermie

| | Name | Geschlecht | Alter Jahre | Therapie |
|---|---|---|---|---|
| 7. | Centa Z. | f. | 58 | Gestagene, D-Penicillamin, Salbenapplikationen |
| 8. | Hilde N. | f. | 62 | Rheomacrodex, D-Penicillamin, Salbenapplikationen |
| 9. | Theresia B. | f. | 24 | Vitamin $B_6$ |
| 10. | Stefanie D. | f. | 37 | Rheomacrodex, Gestagene, Salbenapplikationen |
| 11. | Franziska E. | f. | 54 | Kortikosteroide, Gestagene, Salbenapplikationen |
| 12. | Eva-Mathilde V. | f. | 27 | Vitamin-E, Rheomacrodex, Kortikosteroide |
| 13. | Karoline L. | f. | 66 | Gestagene |
| 14. | Anna K. | f. | 49 | Panicillin, Rheomacrodex, D-Penicillamin, Salbenapplikationen |
| 15. | Siegrid H. | f. | 21 | D-Penicillamin, Kortikosteroide, Gestagene, Salbenapplikationen |
| 16. | Elisabeth W. | f. | '36 | Rheomacrodex, D-Penicillamin, Kortikosteroide, Gestagene |
| 17. | Anna G. | f. | 44 | Rheomacrodex, D-Penicillamin, Gestagene, Salbenapplikationen |
| 18. | Katharina A. | f. | 49 | D-Penicillamin, Salbenapplikationen |

Fortsetzung: Diffuse (progressive) Sklerodermie

| Name | Geschlecht | Alter Jahre | Therapie |
|---|---|---|---|
| 19. Photios B. | f. | 35 | Penicillin, Vitamin-E, Rheomacrodex, D-Penicillamin, Kortikosteroide, Salbenapplikationen |
| 20. Ulrich E. | m. | 22 | Rheomacrodex, Kortikosteroide, Gestagene, Salbenapplikationen |
| 21. Hans K. | m. | 43 | Rheomacrodex, Kortikosteroide, Salbenapplikationen |
| 22. Helga L. | f. | 31 | Rheomacrodex, Gestagene |
| 23. Klara B. | f. | 52 | Penicillin, Vitamin-E, Rheomacrodex, D-Penicillamin, Salbenapplikationen |
| 24. Georg S. | m. | 35 | Rheomacrodex, D-Penicillamin, Gestagene, Salbenapplikationen |
| 25. Franziska L. | f. | 41 | Rheomacrodex |
| II. Zirkumskripte Sklerodermien | | | |
| 26. Elisabeth K. | f. | 36 | Penicillin, Kortikosteroide, Gestagene, Rheomacrodex, D-Penicillamin, Vitamin-E, Salbenapplikationen |
| 27. Edeltraud G. | f. | 38 | Penicillin, Salbenapplikationen |
| 28. Josef R. | m. | 25 | D-Penicillamin |
| 29. Maria S. | f. | 82 | Penicillin |

Fortsetzung: Zirkumskripte Sklerodermien

| | Name | Geschlecht | Alter Jahre | Therapie |
|---|---|---|---|---|
| 30. | Anna R. | f. | 49 | Penicillin, Kortikosteroide, Gestagene, Rheomacrodex, Vitamin-E |
| 31. | Violaine E. | f. | 38 | keine Therapie durchgeführt |
| 32. | Maria S. | f. | 68 | Penicillin, Salbenapplikationen |
| 33. | Frieda M. | f. | 49 | keine Therapie durchgeführt |
| 34. | Therese H. | f. | 54 | Salbenapplikationen |
| 35. | Johann H. | m. | 67 | D-Penicillamin |
| 36. | Josef T. | m. | 41 | D-Penicillamin, Salbenapplikationen |
| 37. | Rudolf R. | m. | 34 | D-Penicillamin |
| 38. | Johann F. | m. | 20 | Salbenapplikationen |
| 39. | Margarete K. | f. | 43 | keine Therapie durchgeführt |
| 40. | Otto H. | m. | 70 | Penicillin |
| 41. | Aniela R. | f. | 53 | Rheomacrodex, Penicillin |
| 42. | Erna R. | f. | 66 | D-Penicillamin, Penicillin, Kortikosteroide |
| 43. | Rosa B. | f. | 45 | Rheomacrodex, Penicillin, Salbenapplikationen |
| 44. | Anna G. | f. | 79 | D-Penicillamin, Salbenapplikationen |

Literatur


1 Abrams, H. L., Karnes, W. H., Eaton, J.: Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small bowel. Arch. intern. Med. 94, 61-81 (1954)

2 Arcilla, R., Bandler, M., Farber, M., Oliver, A.: Gastrointestinal scleroderma simulating chronic and acute intestinal obstruction. Gastroenterology 31, 764-772 (1956)

3 Arnold, H. L., Jr., Tilden, J. L.: Fatal scleroderma with LE phenomenon. Arch. Derm. (Chicago) 76, 427-435 (1957)

4 Bachner, U., Etzel, F., Lange, C. E., Marsteller, H. J., Veltmann, G.: Hämostaseologische Aspekte bei der Vinylchlorid-Krankheit. Dtsch. med. Wschr. 99, 2409-2410 (1974)

5 Balda, B. R., Christophers, E.: Dextrantherapie bei diffuser (progressiver) Sklerodermie. Hautarzt 21, 131-132 (1970)

6 Balda, B. R.: Die Behandlung der diffusen (progressiven) Sklerodermie. Dtsch. med. Wschr. 97, 1876-1878 (1972)

7 Balda, B. R., Meinhof, W.: Hemmung der Bildung von melanoidem Pigment durch Penicillamin bei Triophyton-Arten. Arch. Derm. Forsch. 240, 301-306 (1971)

8 Banga, I., Balo, J., Szabo, D.: Contraktion and Relaxation of Collagen Fibres. Nature (lond.) 174, 788-793 (1954)

9 Barrit, D. W., O'Brien, W.: Heart disease in scleroderma. Brit. Heart J. 14, 421-427 (1952)

10 Bavetta, L. A., Bekhor, I., Nimni, M. E.: Effects of Hormone Administration on Collagen Biosynthesis in the Rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 110, 294-298 (1962)

11 Beigelman, P. M., Goldner, F., Bayles, T. B.: Progressive systemic sclerosis (scleroderma). New. Engl. J. Med. 249, 45-61 (1953)

12 Bendixen, V., Jarnum, S., Ottesen, O., Schmidt, H., Thomsen, K.: Gastro-intestinal involvement in systemic scleroderma. Dermatologica (Basel) 137, 26-35 (1968)

13 Bevans, M.: Pathology of scleroderma, with special reference to the changes in the gastro-intestinal tract. Amer. J. Path. 21, 25-40 (1945)

14 Bianchi, F. A., Bistue, A. R., Wendt, V. E., Puro, H. E., Keech, M. K.: Analysis of 27 cases of progressive systemic sclerosis (including two with combined systemic lupus erythematousus) and a review of the literature. J. Chron. Dis. 19, 953-962 (1966)

15 Bignè, J.: Über den Begriff der "Kollagenkrankheiten". Dtsch. Med. Wschr. 85, 1204-1212 (1960)

16 Birk, R. E.: Treatment of systemic sclerosis. Mod. Treat. 3, 1287-1301 (1966)

17 Bluestone, R., Graham, R., Holloway, V., Holt, P.I.L.: Treatment of systemic sclerosis with D-Penicillamine. Ann. rheum. Dis. 29, 153-158 (1971)

18 Borda, J. M., Abulafia, J., Jaimovich, L.: Syndrome of circumscribed scleroatrophies. Dermat. ib. Lat. am. III, 179-202 (1968)

19 Boyd, JA, Patrick, SI, Reeves, R. J.: Roentgen changes observed in generalized scleroderma, report of 63 cases. Arch. intern. Med. 94, 248-258 (1954)

20 Braun-Falco, O.: Pathologische Veränderungen an Grundsubstanz, Kollagen und Elastica in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk, Bd. 1/2, 519-698, Springer: Berlin 1964.

21 Braun-Falco, O., Rupec, M.: Collagen fibrils of the scleroderma in ultra-thin skin sections. Nature (Lond.) 202, 708-709 (1964)

22 Brenner, A. J.: Scleroderma with gastrointestinal involvement. Rev. Gastroenterology 14, 869-876 (1947)

23 Burg, G., Braun-Falco, O.: Fortschritte in der cytochemischen Differenzierung von Infiltratzellen in der Haut. Hautarzt 25, 1-8 (1974)

24 Burge, K. M., Perry, H. O., Stickler, G. B.: "Familial" Scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 99, 681-687 (1969)

25 Cadavid, N. G., Leiderman, B., Mancini, R. E.: Action of Glucocorticoids on dermal Collagen Fractions from New-born to Adult Rats. Acta Physiol. lat. amer. 14, 366-378 (1964)

26 Carsten, P. M., Merker, N. J., Günther, Th.: Über den Einfluß von Nebennierenrindenhormonen auf Fibrillen und Kittsubstanz der Haut. Z. Naturforsch. 16 b, 680-694 (1961)

27 Casten, GG, Baucek, R. J.: Use of relaxin in the treatment of scleroderma. J. Amer. Med. Ass. 166, 319-324 (1958)

28 Chazen, E. M., Cook, C. D., Cohen, J.: Focal Scleroderma. J. Pediat. 60, 385-393 (1962)

29 Chorzelski, T., Jabloǹska, S.: Coexistence of lupus erythematousus and scleroderma in the light of immunpathological investigations. Acta. derm-venereol. 50, 81-93 (1970)

30 Christianson, H. B., Mitchell, W. T.: Annular atrophic plaques of the face. A clinical and histologic study. Arch. Derm. (Chicago) 100, 703-711 (1967)

31 Chvapil, M., Hruza, Z.: Physical and physical-chemical Heterogenity of Collagen Fibres from Rat Tail Tendon. Gerontologia 6, 102-108 (1962)

32 Clinicopathologic Conference: Scleroderma (progressive systemic sclerosis). Amer. J. Med. 36, 301-319 (1964)

33 Coffmann, J. D.: Skin blood flow in scleroderma. J. Lab. Clin. Med. 76, 480-484 (1970)

34 Conner, P. K., Baschouz, F. A.: Cardiopulmonary changes in scleroderma. A physiologic study. J. amer. Heart Ass. 61, 494-499 (1961)

35 Crown, S.: Visceral scleroderma without skin involvement. Brit. Med. J. 2, 1541-1543 (1961)

36 Curtis, A. C., Jansen, T. G.: The Prognosis of localiced scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 78, 749-754 (1958)

37 Dahmen, G.: Die feingewebliche und submikroskopische Unterscheidung von Alterungs- und Degenerationsveränderungen des Bindegewebes. Z. Orthopäd. 97, 326-334 (1963)

38 D'Angelo, W. A., Fries, J. F., Masi, A. T., Shulman, L. E.: Pathologic observation in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. Amer. J. Med. 46, 428-440 (1969)

39 Delbarre, F., Siguier, F., Saporta, L., Herreman, G., Degos, J. D.: Collagènosis intriquèes: association de sclèrodermie, maladie lupique et dermatomyosite ( 5 observations). In: Delbarre, F. (Ed.): Scleroderma Proc. Int. Symp. WHO, Masson: Paris 1972, P. 191.

40 Dellipiani, A. W., George, M.: Syndrome of Sclerodactyly, Calcinosis, Raynaud's phenomenon and teleangiectasia. Brit. med. J. 4, 334-335 (1967)

41 De Luca, V. A., Spiro, H. M., Trayer, W. R.: Ulcerative colitis and scleroderma. Gastroenterolgy 49, 433-448 (1965)

42 Dorfman, A., Schiller, S.: Effect of Hormones on the metabolism of acid mucopolysaccharides of Connective tissue. Rec. Progr. Hormone Res. 14, 427-435 (1958)

43 Dubois, E. L., Chandlar, S., Friou, G. J., Bischel, M.: Progressive systemic sclerosis (PSS) and localized scleroderma (morphea) with positive LE cell test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus (SLE). Presentation of 14 cases, including one set of identical twins, one with scleroderma and the other with SLE. Review of the Literature. Medicine 50, 199-218 (1971)

44 East, T., Oram, S.: The Heart in scleroderma. Brit. Heart J. 9, 167-174 (1947)

45 Ehrlich, G. E., Joseph, R.: Dimethyl Sulfoxide in Scleroderma. Paris Med. J. 68, 51-53 (1965)

46 Escudero, J., Mac Devitt, E.: The electrocardiogram in scleroderma. Analysis of 60 cases and review of the literature. Amer. Heart J. 56, 846-853 (1958)

47 Feldman, P., Shapiro, L., Pick, A.: Scleroderma: a dramatic response to melphalan. Arch. Derm. (Chicago) 99, 51-56 (1969)

48 Fennell, RH Jr, Reddy CR, Vazquez JJ.: Progressive systemic sclerosis and malignant hypertension. Immunohistochemical study of renal lesions. Arch. Path. 72, 209-215 (1961)

49 Fick, K., Fricke, R., Gattow, G., Hartmann, F., Schwarz, W.: Untersuchungen über die Struktur und Funktion des Bindegewebes. Z. Rheumaforsch. 19, 293-302 (1960)

50 Fischer, E. R., Rodnan, G. P.: Pathologic observations concerning the cutaneous lesion of progressive systemic sclerosis. Arthr. Rheum. 3, 536-545 (1960)

51 Fischer, E. R., Rodnan, G. P.: Pathologic observations concerning the kidney in progressive systemic sclerosis. Arch. Path. 65, 29-39, (Jan. 1958)

52 Fleischmajer, R., Damiano, V., Nedwich, A.: Alteration of Subcutaneous Tissue in systemic scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 105, 59-66 (1972)

53 Fleischmajer, R., Krol, S.: Chemical analysis of the dermis in scleroderma. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126, 252-256 (1967)

54 Fleischmajer, R., Damiano, V.: Scleroderma and the subcutaneous tissue. Science 171, 1019-1021 (1971)

55 Fleischmajer, R., Faludi, G., Krol, S.: Scleroderma and diabetes mellitus. Arch. Derm. (Chicago) 101, 21-26 (1970)

56 Fleischmajer, R., Faludi, G.: A study of carbohydrate metabolism in scleroderma. J. invest Derm. 52, 326-328 (1969)

57 Fleischmajer, R., Lara, J. V.: Scleroderma, a histochemical and biochemical study. Arch. Derm. (Chicago) 92, 643-652 (1965)

58 Fleischmajer, R., Lara, J. V., Krol, S.: Localized scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 94, 531-535 (1966)

59 Fries, J. F.: Physiologic studies in systemic sclerosis (scleroderma). Arch. Intern. Med. 123, 22-25 (1969)

60 Fuleihan, F. J. D., Kurban, A. K., Abboud, R. T., Beidas-Jubran, N., Farah, F. S.: An objective evaluation of the treatment of systemic scleroderma with disodium EDTA, Pyridoxine and reserpine. Brit. J. Derm. 80, 184-193 (1968)

61 Fulghum, D. D., Katz, R.: Penicillamine for scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 98, 51-52 (1968)

62 Gerhard-Vogel, H.: Zur Wirkung von Hormonen auf physikalische und chemische Eigenschaften des Binde- und Stützgewebes. Habilitationsschrift, Arzneim. Forsch. 19, 1495-1503, 1732-1742, 1790-1801, 1981-1996 (1969)

63 Goetz, R. H.: The heart in generalized scleroderma (progressive systemic sclerosis). Angiology 2, 555-562 (1951)

64 Gondos, B.: Roentgen manifestations in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Amer. J. Roentgen 84, 235-247 (1960)

65 Günther, Th., Carsten, P. M.: Über die Löslichkeit von Kollagen in Abhängigkeit von Nebennierenrindenhormonen. Naturwiss. 48, 699-708 (1961)

66 Gustavson, K. H.: The Chemistry and Reactivity of Collagen. Acad. Press: New York 1956, 72-76.

67 Hall, A. P., J. T. Scott: Failure of Σ-aminocapronic acid in the treatment of Scleroderma. Ann. rheum. Dis. 25, 175-181 (1966)

68 Harkness, R. D.: Biological Function of Collagen. Biol. Rev. 36, 399-406 (1961)

69 Harris, E. D., Sjoerdsma, A.: Collagen profile in vrious clinicalconditions. Lancet 2, 707-711 (1966)

70 Hartmann, F., Gattow, G., Fricke, R.: Untersuchungen über die Struktur und Funktion des Bindegewebes. 4. Mitteilung. Z. Rheumaforsch. 16, 243-261 (1957)

71 Hartmann, F.: Neuere Ergebnisse der Bindegewebsforschung. Z. Rheumaforsch. 17, 445-459 (1958)

72 Hayes, R. L., Rodnan, G. P.: The ultrastrukture of skin in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Amer. J. Path. 63, 433-440 (1971)

73 Heinz, R., Steinberg, A. J., Sackner, M.: Roentgenography and pathologic aspect of intestinal scleroderma. Ann. intern. Med. 59, 822-826 (1963)

74 Helmke, K., Velcovsk, H. G., Federlin, K.: Antinukleäre Faktoren bei D-Penicillamin-Therapie. Dtsch. Med. Wschr. 43, 2198-2203 (1975)

75 Hlavackowa, V., Hruza, Z.: The Role of Mucopolysaccharides in the Mechanism of Collagen Fibres in Rats of Various Age. Gerentologia (Basel) 9, 84-91 (1964)

76 Holti, G.: The effect of intermittent low molecular dextran infusions upon the digital circulation in systemic sclerosis. Brit. J. Derm. 77, 560-567 (1965)

77 Holzmann, H., Korting, G. W., Morschers, B.: Zur Beeinflussung der Mucopolysaccharide im Serum und Urin von Sklerodermiekranken durch Gestagene. Arch. klin. exp. Derm. 231, 156-160 (1968)

78 Holzmann, H., Korting, G. W.: Die Behandlung der Sklerodermie. Dtsch. Med. Wschr. 93, 1721-1722 (1968)

79 Holzmann, H., Korting, G. W., Hammerstein, F., Stecher, K. H., Durruti, M., Iwangoff, P., Kühn, K.: Quantitative Bestimmung der einzelnen Kollagenfraktionen der Haut nach Anwendung von Resochin und Progesteron. Naturwiss. 51, 310-321 (1964)

80 Holzmann, H., Korting, G. W., Morschers, B.: Zur Therapie der Sklerodermie mit Gestagenen. Hautarzt 16, 456-458 (1965)

81 Hurly, J., Coe, J., Weber, J.: Scleroderma heart disease. Amer. heart J. 42, 758–761 (1951)

82 Jabłońska, S., Szczepański, A.: Scleroderma and Pseudoscleroderma. Polish Medical Publishers: Warsaw 1975, 243–631.

83 Jackson, D. S., Cleary, E. G.: The determination of Collagen and Elastin. Meth. biochem. Anal. 15, 46–49 (1967)

84 Jansen, G. Th., Barraza, D. F., Ballard, J. L., Honeycutt, W. M., Dillaha, C. J.: Generalized Scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 97, 690–697 (1968)

85 Jones, E. W.: Valvular disease of the heart in systemic scleroderma. Brit. J. Derm. 74, 183–189 (1962)

86 Jühe, S., Lange, C. E., Stein, G., Veltman, G.: Über die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit. Dtsch. med. Wschr. 98, 2034–2037 (1973)

87 Jühe, S., Lange, C. E.: Sklerodermieartige Hautveränderungen, Raynaud-Syndrom und Akroosteolysen bei Arbeitern der PVC-herstellenden Industrie. Dtsch. med. Wschr. 97, 1922–1923 (1972)

88 Jühe, S., Veltman, G.: Zur Klinik der sog. Vinylchloridkrankheit. I. Internationales Symposium der Werksärzte der Chemischen Industrie (1972), Fischer: Heidelberg, 177–179.

89 Junge-Hülsing, G.: Untersuchungen zur Pathophysiologie des Bindegewebes. Hüthig: Heidelberg 1965

90 Junge-Hülsing, G., Hauss, W. H.: Über den Schwefeleinbau in normales und pathologisches Bindegewebe. In: Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes. Thieme: Stuttgart 1960, 32–46.

91 Kalsbeek, G. L.: Annular atrophic plaques of the face. Dermatologica (Basel) 143, 246–247 (1971)

92 Keiser, H. R., Sjoerdsma, A.: Direct measurement of the rate of collagen synthesis in skin. Chin. chim. Acta 23, 341–346 (1969)

93 Keiser, H. R., Sjoerdsma, A.: Studies on beta-aminopropionitrile in patients with Scleroderma. Clin. Pharmac. Therap. 8, 593–600 (1967)

94 Khan, I. J., Jeffries, G. H., Sleisinger, M.: Malabsorption in intestinal scleroderma; correction by antibiotic. New Engl. J. Med. 247, 1339–1344 (1966)

95 Kierland, R. R.: The collagenoses. Transitional forms of lupus erythematosus, dermatomyositis and scleroderma. Mayo Clin. Proc. 19, 798–821 (1964)

96 Kimmig, J., Kreysel, H. W.: Zur Morphologie, Biochemie und Funktion der Proteoglycane in der Dermatologie. Klin. Wschr. 51, 207–213 (1972)

97 Kivirikko, K. I., Koivusalo, M., Laitinen, O., Liesmaa, M.: Effect of Thyroxine on the Hydroxyproline in Rate Urine and skin. Acta physiol. scand. 57, 462–468 (1963)

98 Kivirikko, K. I., Laitinen, O., Aer, J., Halme, J.: Studies with $^{14}$C-Proline on the Action of Cortisone on the Metabolism of Collagen in the Rat. Biochem.Pharmacol. 14, 1445-1457 (1965)

99 Korting, G. W., Holzmann, H., Kühn, K.: Biochemische Bindegewebsanalysen bei progressiver Sklerodermie. Klin. Wschr. 42, 247-248 (1964)

100 Korting, G. W., Holzmann, H.: Die Sklerodermie und ihr nahestehende Bindegewebsprobleme. Thieme: Stuttgart 1967

101 Korting, G. W.: Einige dermatologische Prolegomena zur Kollagenforschung der Gegenwart. Hautarzt 27, 193-195 (1976)

102 Kreysel, H. W., Köhler, A., Kleine, T. O.: Biosynthese von Glycosaminoglycanen in der Haut bei progressiver Sklerodermie. Klin. Wschr. 51, 214-221 (1973)

103 Kreysel, H. W., Blonck-Kranold, D., Osborn, H., Kimmig, J.: Der Kollagenstoffwechsel bei progressiver Sklerodermie und Dermatomyositis. Hautarzt 27, 226-233 (1976)

104 Kühn, K.: The Strukture of collagen. Essays in Biochemistry. Academic Press: New York 1970

105 Kühn, K.: Die Struktur des Kollagens. Leder 13, 73-78 (1962)

106 Kühn, K., Holzmann, H., Korting, G. W.: Quantitative Bestimmungen der löslichen Kollagenvorstufen nach Anwendung einiger Bindegewebstherapeutika. Naturwiss. 49, 134-142 (1962)

107 Kühn, K., Durruti, M., Iwangoff, P., Hammerstein, F., Stecher, K. H., Holzmann, H., Korting, G. W.: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Kollagens. I. Der Einbau von $^{14}$C-Glycin in Kollagen bei lathyritischen Ratten. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 336, 4 (1964)

108 Kühn, K.: Kollagenstoffwechsel. 7. Deidesheimer Gespräch Arzneim.forsch. 24, 225-228 (1974)

109 Laitinen, O., Uitto, J., Hannuksela, M., Mutakallio, K. K.: Increased soluble collagen content of affected and normal-looking skin in dermatomyositis, lupus erythematosus and scleroderma. Ann. Med. exp. Fenn. 44, 507-509 (1966)

110 Lange, C. E., Jühe, S., Stein, G., Veltman, G.: Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit; eine berufsbedingte Systemsklerose? Int. Arch. Arbeitsmed. 1, 32-39 (1974)

111 Lange, C. E., Jühe, S., Veltman, G.: Über das Auftreten von Angiosarkomen der Leber bei zwei Arbeitern der PVC-herstellenden Industrie. Dtsch. med. Wschr. 99, 1598-1599 (1974)

112 Layton, L. L.: Cortisone Inhibition of mucopolysaccharide synthesis in the intact rat. Arch. Biochem. 32, 224-231 (1951)

113 Leinwad, I., Duvee, A. W., Richter, N. N.: Scleroderma (based on a study of over 150 cases). Ann. intern. Med. 94, 1003-1017 (1954)

114 Lev, M., Landowne, M., Matchar, J. C., Wagner, J. A.: Systemic scleroderma with complete heart block. Report of a case with comprehensive study of the conduction system. J. Amer. Med. Ass. 72, 13-17 (1966)

115 Lindner, J., Schütte, B.: Neue Aspekte zur Entwicklung, Reifung und Alterung des Hautbindegewebes. Hautarzt 27, 214-225 (1976)

116 Lipp, R.: Untersuchungen über den Hemmeffekt des Chloroquin (Resochin) auf die Zellproliferation in vitro. Arch. klin. exp. Derm. 218, 228-243 (1964)

117 Lipscomb, P. R., Simons, G. W., Winkelmann, R. K.: Surgery for sclerodactylia of the hand; experience with six cases. J. Bone Joint Surg 51, 1112-1117 (1969)

118 Mahrle, G., Herrmann, W. P., Steigleder, G. K.: Hyaluronidase-Behandlung der progressiven Sklerodermie. Hautarzt 23, 305-307 (1972)

119 Marckmann, A.: Autologous skin grafts in the rat. Biochemical analysis of mucopolysaccharides and hydroxyproline. Proc. Soc. exp. Biol. (New York) 119, 794-803 (1964)

120 Marsteller, H. J., Lelbach, W. K., Müller, R., Jühe, S., Lange, C. E., Rohner, H. G., Veltman, G.: Chronisch-toxische Leberschäden bei Arbeitern in der PVC-Produktion. Dtsch. med. Wschr. 98, 2311-2314 (1973)

121 Masi, A. I., d'Angelo, N. A.: Epidemiology of fatal systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Ann. intern. Med. 66, 870–874 (1967)

122 Mc Gavack, Th., H., Kao, K.-Y. T.: The Influence of age and sex on the soluble collagen and elastin of rat tissues. Exp. Med. Surg. 18, 104–112 (1960)

123 Meltzer, J. I.: Pericardial effusion in generalized scleroderma. Amer. J. Med. 20, 638–641 (1956)

124 Meszaros, W. T.: The regional manifestations of scleroderma. Radiolgy 70,313–325 (1958)

125 Meurer, M., Ring, J.: Das Spektrum der antinukleären und antizytoplasmatischen Antikörper bei Kollagenosen. Hautarzt (im Druck) (1980)

126 Miller, R. Jr., Horgan, J. T.: LE cells in scleroderma. Report of a case and analysis of the phenomenon. U. S. Armed. Forces Med. J. II, 140–143 (1960)

127 Miller, R. D., Keating, F. R. Jr., Winkelmann, R. K.: Progressive systemic sclerosis: acrosclerosis with extensive visceral involvement; report of case. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 34, 58–65 (1959)

128 Monroe, L. S., Knauer, C. M.: Gastro-intestinal manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). Amer. Practit. 13, 636–642 (1962)

129 Moore, H. C., Sheehan, H. L.: The kidney of scleroderma. Lancet 1, 68-70 (1952)

130 Morsches, B.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin und den Hydroxyprolinfraktionen im Serum. Hautarzt 27, 234-242 (1976)

131 Nagy, E., Balogh, E.: Zur Frage der Assoziation der progressiven Sklerodermie und des systemischen Erythematodes. Z. Haut-Geschl.Kr. 30, 306-310 (1961)

132 Nash, A. G., Fountain, R.: Surgical presentation of systemic sclerosis of the small intestine. Brit. J. Surg. 55, 667-672 (1968)

133 Nasser, W. K., Mishkin, M. E., Rosenbaum, D., Genovese, P. D.: Pericardial and myocardial disease in progressive systemic sclerosis. Amer. J. Card. 22, 538-546 (1968)

134 Neldner, K. H., Winkelmann, P. K., Perry, H. O.: Scleroderma: an evaluation of treatment with disodiumedetate. Arch. Derm. (Chicago) 86, 305-309 (1962)

135 Neuberger, A.: Metabolism of Collagen under Normal Conditions. Symp. Soc. Exp. Biol. IX. Fibrous proteins and their biological significance. Cambridge Univ. Press: 1933, 72-89

136 Neumann, R. E., Logan, M. A.: The Determination of hydroxyproline. J. biolog. Chem. 184, 299-304 (1950)

137 Nimni, M. E., Bavetta, L. A.: Collagen Synthesis and Turnover in the growing rat under the influence of Methylprednisolone. Proc. Soc. exp. Biol. (New York) 117, 618-631 (1964)

138 Nimni, M. E., Deshmukh, A.: Mechanism of inhibition of collagen crosslinking and depolymerisation of an incompletely crosslinked form of insoluble collagen caused by D-Penicillamin. In: Balazs, E. A. (Ed.): Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix. Academic Press: London 1970, PP. 417-430

139 Norton, W. L., Nardo, J. N.: Vascular disease in progressive systemic sclerosis. Ann. Int. Med. 73, 317-324 (1970)

140 Ohlenschläger, K., Lorenzen, J. B.: Solubility of skin collagen in normal human subjects and in patients with generalized scleroderma. Clin. chim. Acta 31, 13-18 (1971)

141 O'Leary, P. A., Montgomery, H., Ragsdale, W. E.: Dermatohistology of various types of scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 75, 78-87 (1957)

142 Oram, S., Stokes, W.: The heart in scleroderma. Brit. Heart J. 23, 243-259 (1961)

143 Pagel, W., Treip, G. S.: Viscero-cutaneous collagenoses: a study of the intermediate forms of dermatomyositis, scleroderma and disseminated lupus erythematosus. J. Clin. Path. I, 8-17 (1955)

144 Perry, H. O.: Recent programs for generalized scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 83, 300-304 (1961)

145 Potassium paraminobenzoate (POTABA) in Scleroderma. Drug. Ther Bull 6, 47-48 (1968)

146 Rodnan, G. P., Lipinski, E., Lisksick, J.: Skin collagen content in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Read before the interim meeting of the american Rheumatism Association, Baltimore (1968)

147 Rodnan, G. P.: The natural history of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Bull. Rheum. Dis. 13, 301-322 (1963)

148 Rosson, R. S., Yesner, R.: Peroral duodenal biobsy in progressive systemic sclerosis. New. Engl. J. Med. 272, 391-394 (1965)

149 Rothfield, N. F., Rodnan, G. P.: Serum antinuclear antibodies in progressive sclerosis (scleroderma). Arthr. Rheum. II, 607-612 (1968)

150 Rowell, N. R.: Lupus erythematosus cells in systemic sclerosis. Ann. Rheum. Dis. 21, 70-76 (1962)

151 Rowell, N.: Systemic sclerosis. Brit. med. J. 1, 514-532 (1968)

152 Ruiz-Torres, A.: Über den Mechanismus der Penicillaminwirkung auf den Kollagenstoffwechsel. Arzneimittelforsch. 18, 594-597 (1968)

153 Sackner, M. A.: Scleroderma. Grune & Statton: New York 1966

154 Sackner, M. A.: The visceral manifestations of scleroderma. Arthr. rheum. Dis. Abst. 5, 184-189 (1962)

155 Sackner, M. A., Akgun, N., Kimbel, P., Lewis, D. H.: The pathophysiology of scleroderma involving the heart and respiratory system. Ann. Intern. Med. 60, 611-619 (1964)

156 Sackner, M. A., Heinz, E. R., Steinberg, A. J.: The heart in scleroderma. Amer. J. Card. 17, 542-559 (1966)

157 Scherbel, A. L., Mc Cormack, L. J., Layle, J. K.: Further observations on the effect of dimethyl sulfoxide in patients with generalized scleroderma (progressive systemic sclerosis). Ann. N. Y. Acad. Sci. 141, 613-629 (1967)

158 Schober, R.: Angiographische Befunde bei Sklerodermie. Röntgen-Bl. 19, 135-141 (1966)

159 Scudamore, H. H., Hoffmann, H. N., Green, P. A.: Scleroderma (systemic sclerosis) of the small intestine: evaluation of intestinal absorption, pancreatic function and therapy with pancreatic extract or antibiotics (Abstract). Gastroenterology 48, 847 (1965)

160 Sharp, G. C., Irvin, W. S., Tan, E. M., Gould, R. G., Holman, H. R.: Mixed connective tissue disease; an apparent distinct rheumatic disease syndrome associated with specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Amer. J. Med. 52, 148–159 (1972)

161 Shuster, S., Raffle, E. J., Bottoms, E.: Quantitative changes in skin collagen in morphea. Brit. J. Derm. 79, 456–459 (1969)

162 Siegel, R. C.: Angiogenesis in progressive systemic sclerosis. New. Engl. J. Med. 286, 217 (1972)

163 Sokoloff, L.: Some aspects of the pathology of collagen diseases. Bull N. Y. Acad. Med. 32, 760–767 (1956)

164 Steffen, G., Müller, P. K., Meigel, W. N., Kühn, K.: Polymorphie des Kollagens. Neue Aspekte für Struktur und Funktion des Bindegewebes. Hautarzt 27, 196–205 (1976)

165 Stein, H. D., Sjoerdsma, A.: Increased protocollagen proline hydroxylase activity in sclerodermatous skin. Arch. Derm. 104, 57–60 (1971)

166 Steinberg, I., Rothbard, S.: Pericardial effusion and cor pulmonale in progressive systemic sclerosis (scleroderma); role of angio-cardiography in diagnostic of two cases. Amer. J. Cardiol. 9, 953–957 (1962)

167 Steinberg, I., Rothbard, S.: Roentgen features of sclerodermal pericarditis with effusion. Radiology 83, 292–296 (1964)

168 Trnarský, K., Trnavská: The influence of Chloroquine upon the metabolism of collagen in rat. Pharmacology 4, 179–186 (1970)

169 Tuffanelli, D. L., Winkelmann, R. K.: Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. Arch. Derm. (Chicago) 84, 359–371 (1961)

170 Tuffanelli, D. L., Winkelmann, R. K.: Scleroderma and its relationship to the collagenoses: lupus erythematosus, dermatomyositis, rheumatoid arthritis and Sjörgen's-syndrom. Amer. J. Med. Sci. 243, 133–142 (1962)

171 Tuffanelli, D. L.: A clinical trial with dimethyl sulfoxide in scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 93, 724–725 (1966)

172 Tuffanelli, D. L., Winkelmann, R. K.: Systemic scleroderma heart disease. Arch. Derm. (Chicago) 84, 359–364 (1961)

173 Tuffanelli, D. L., Winkelmann, R. K.: Diffuse systemic scleroderma. Ann. int. Med. 57, 198–203 (1962)

174 Tuffanelli, D. L., Marmelzat, W. L., Dorsey, C. S.: Linear scleroderma with hemiatrophy: report of three cases associated with collagen-vascular disease. Dermatologica (Basel) 132, 51–58 (1966)

175 Uitto, J., Hannuksela, M., Rasmussen, O. G.: Protocollagen proline hydroxylase activity in scleroderma and other connective tissue disorders. Ann. clin. Res. 2, 235–239 (1970)

176 Veis, A., Anesy, J.: Modes of intermolekular cross-linking in mature insoluble collagen. J. biol. Chem. 240, 3899-3908 (1965)

177 Vogler, E., Gollmann, G.: Über angiographisch nachweisbare Gefäßveränderungen bei Sklerodermia diffusa. Fortschr. Roentgenstr. 78, 329-335 (Mar. 1953)

178 Volpé, R., Hauch, J. T.: A case of scleroderma with LE cells and prolonged remission on cortison therapy. Canad. Med. Ass. J. 72, 597 (1955)

179 Von Figura, K.: Biochemie und Funktion der Glykosaminoglykane der Haut. Hautarzt 27, 206-213 (1976)

180 Wachtenheim, J., Szmid, V.: Diffuse Sklerodermie und LE Zellen. Münch. med. Wschr. 103, 1474-1476 (1961)

181 Weidner, F., Braun-Falco, O.: Gleichzeitiges Vorkommen von Symptomen der zirkumskripten und progressiven Sklerodermie. Hautarzt 19, 345-350 (1968)

182 Weiss, S., Stead, E. H., Warren, J. V., Bailey, O.: Scleroderma heart disease. Arch. Intern. Med. 71, 749 (1943)

183 Windesheim, J. H., Parkin, T. W.: Electrocardiograms of ninety patients with acrosclerosis and progressive diffuse sclerosis (scleroderma). Circulation 17, 874-883 (1958)

184 Winkelmann, K., Richard, N.: Systemic sclerosis, I + II, Current Research. MSS Information Corporation: New York 1974

185 Winkelmann, R. K.: Classification and pathogenesis of scleroderma. Mayo Clin. Proc. 46, 83-87 (1971)

186 Winkelmann, R. K., Kierland, R. R., Perry, H. O.: Treatment of scleroderma with sodium dextrothyroxine: a double-blind experimental trial. Arch. Derm. (Chicago) 91, 66-69 (1965)

187 Winkelmann, R. K.: Scleroderma and pregnancy. Clin. Obstet. Gynec. 8, 280-285 (1965)

188 Zimmermann, B. K., Balda, B. R.: Untersuchungen über die Löslichkeit von Hautkollagen bei Sklerodermie und den Effekt von D-Penicillamin. Arch. Derm. Forsch. 243, 357-363 (1972)

189 Zimmermann, B. K., Pikkarainen, J., Fietzek, P. P., Kühn, K.: Crosslinkages J. collagen. Demonstration of three different intermolecular bonds. Europ. in Biochem. 16, 217-225 (1970)

Lebenslauf

Ich, Ismail El-Himoud, bin am 01. Januar 1944 in Eltineh, Bezirk Ramleh, Palästina, geboren.

Ab dem sechsten Lebensjahr besuchte ich die Grundschule und Mittelschule in Akabat-Jabr bei Jericho. Anschließend besuchte ich das Gymnasium zwei Jahre lang in Jericho und ein Jahr in Jerusalem, wo ich 1964 das Abitur ablegte.

Anfang 1965 bin ich nach Deutschland gereist. In München lernte ich die deutsche Sprache und in Würzburg besuchte ich das Studienkolleg.

Im Sommersemester 1968 begann ich an der Universität München das Medizinstudium. Im Wintersemester 1970 / 71 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab.

Am 07. August 1974 bestand ich das medizinische Staatsexamen vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß in München.